



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

MODIFICACIONES EN EL ÁRBOL DENDRÍTICO DE
LAS NEURONAS PIRAMIDALES EN LA CORTEZA
PREFRONTAL DE RATONES CON FENOTIPO
AUTISTA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADA EN PSICOLOGÍA
P R E S E N T A:

IRERI ALEJANDRA DEL MORAL SÁNCHEZ



ASESORA:
DRA. ALIESHA ARACELI GONZÁLEZ ARENAS

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice

Lista de abreviaturas.....	iii
Lista de figuras	iv
Lista de tablas.....	v
1. Resumen.....	1
2. Introducción	2
3. Antecedentes	4
3.1 Trastorno del Espectro Autista	4
3.1.1 Generalidades.....	4
3.1.2 Diagnóstico	6
3.1.3 Epidemiología	7
3.1.4 Etiología.....	8
3.2 Citoesqueleto	9
3.2.1 Alteraciones del citoesqueleto neuronal	11
3.2.2 Alteraciones de la plasticidad sináptica	13
3.3 Corteza prefrontal.....	15
3.3.1 Neuroanatomía	15
3.3.2 Conexiones.....	17
3.3.3 Funciones Ejecutivas	20
3.3.4 Implicaciones en el TEA	21
3.4 Cepa C58/J como modelo de estudio para el TEA.....	21
4. Justificación	23
5. Objetivos.....	24
5.1 Objetivo general.....	24
5.2 Objetivos particulares	24

6. Hipótesis.....	24
7. Materiales y método.....	25
7.1 Reactivos	25
7.2 Animales	25
7.3 Tinción de Golgi-Cox	26
7.4 Corte en criostato y preparación de las muestras.....	27
7.5 Análisis de Sholl.....	28
7.6 Análisis Estadístico	29
8. Resultados.....	30
8.1 Número de procesos dendríticos	31
8.2 Complejidad del árbol dendrítico.....	32
8.3 Longitud de los procesos dendríticos.....	32
9. Discusión.....	35
10. Conclusiones	39
11. Perspectivas.....	39
11. Referencias.....	40
Apéndice A.....	59
Apéndice B.....	60

Lista de abreviaturas

A	Cepa autista
APA	Asociación Americana de Psiquiatría
BLA	Amígdala basolateral (basolateral amygdala)
CICUAL	Comisión Institucional de Uso de Animales de Laboratorio
CNVs	Variaciones en el número de copias (copy number variations)
CPF	Corteza prefrontal
cCPF	Corteza prefrontal contralateral
DSM	Manual Diagnóstico y estadístico de los Trastornos Mentales
I/O	Inside-out
MAPs	Proteínas asociadas a microtúbulos (microtubule-associated proteins)
MD	Línea media del tálamo (midline thalamus)
NMDA	N-metil D-aspartato
OMS	Organización Mundial de la Salud
TEA	Trastorno del espectro autista
VH	Hipocampo ventral (ventral hippocampus)
WT	Cepa silvestre

Lista de figuras

<i>Figura 1. Fármacos en diferentes fases clínicas propuestos para el tratamiento de los síntomas conductuales y neurológicos del TEA.</i>	5
<i>Figura 2. Localización de las proteínas de citoesqueleto en la neurona.</i>	10
<i>Figura 3. Distribución de las capas celulares en la CPF y principales proyecciones de las neuronas piramidales.</i>	17
<i>Figura 4. Conectividad de la CPF con estructuras involucradas en el movimiento.</i>	18
<i>Figura 5. Conectividad de la CPF con estructuras involucradas en el control emocional.</i>	19
<i>Figura 6. Localización de la corteza prefrontal en ratones. Cortes coronales representativos de acuerdo con bregma (3.17-1.97mm).</i>	27
<i>Figura 7. Representación del análisis de Sholl.</i>	29
<i>Figura 8. Morfología de las neuronas piramidales de la capa II/III de la CPF.</i>	30
<i>Figura 9. Número de dendritas de las neuronas piramidales de la capa II/III de la CPF.</i>	31
<i>Figura 10. Complejidad de las dendritas de las neuronas piramidales de la capa II/III de la CPF.</i>	33
<i>Figura 11. Longitud de las dendritas de las neuronas piramidales de la capa II/III de la CPF.</i>	34

Lista de tablas

<i>Tabla 1. Criterios diagnósticos para el TEA de acuerdo con el DSM-V.</i>	6
<i>Tabla 2. Mutaciones relacionadas con citoesqueleto reportadas en pacientes con TEA.</i>	12
<i>Tabla 3. Mutaciones relacionadas con plasticidad neuronal reportadas en pacientes con TEA.</i>	14
<i>Tabla 4. Capas de la neocorteza y características principales.</i>	16

1. Resumen

El autismo es un grupo de trastornos del desarrollo pre y posnatal colectivamente denominado trastorno del espectro autista (TEA). Tiene una etiología muy heterogénea a la cual se han asociado mecanismos genéticos que regulan la expresión de genes involucrados en el rearrreglo del citoesqueleto y la plasticidad neuronal. Diversos estudios han relacionado a las alteraciones en la corteza prefrontal (CPF) con atipias conductuales como el déficit persistente en la comunicación e interacción social. Hoy en día, los modelos animales son ampliamente utilizados para tratar de dilucidar los cambios neurobiológicos que subyacen al TEA. Un modelo de interés es la cepa C58/J pues presenta un fenotipo conductual de tipo autista. Previamente en nuestro grupo se demostró que existen cambios en el contenido de proteínas asociadas a citoesqueleto en la CPF de esta cepa, que podría estar afectando la morfología del árbol dendrítico de esos ratones. Por lo anterior, el objetivo de este trabajo fue determinar si existen cambios en la morfología y complejidad de las neuronas piramidales de la capa II/III de la CPF de la cepa C58/J en comparación con una cepa neurotípica. Nuestros resultados muestran una menor complejidad de dendritas primarias y secundarias, así como menor longitud de dendritas primarias y arborización total de los ratones con fenotipo autista. Estos resultados podrían indicar una falla en la comunicación neuronal entre áreas como la CPF contralateral (cCPF) y la amígdala basolateral (BLA), lo que podría afectar a la memoria asociativa y la conducta dirigida a metas.

Palabras clave: trastorno del espectro autista, citoesqueleto, neuronas piramidales, corteza prefrontal, C58/J

2. Introducción

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) es considerado un trastorno del neurodesarrollo pre y posnatal (American Psychiatric Association, 2013), que se caracteriza por la presencia de deficiencias en la comunicación social, y la presencia de patrones restrictivos y repetitivos en la conducta, intereses o actividades, que persisten a lo largo de la vida (Bourgeron, 2015). Éste es uno de los desórdenes de la niñez más impactantes en términos de prevalencia, morbilidad, consecuencias, impacto en la familia y costo a la sociedad (DiCicco-Bloom et al., 2006).

La corteza prefrontal (CPF) es importante para el control de las funciones ejecutivas (Portellano, 2005) y está implicada en síntomas esenciales del TEA como la regulación de respuestas socioemocionales (Ajram et al., 2017) y la dificultad para llevar a cabo funciones ejecutivas (Chen et al., 2016). La funcionalidad de las neuronas piramidales de la CPF es importante ya que se encargan tanto de la comunicación corticocortical (capas II y III) así como la proyección a regiones subcorticales (capas V y VI) (Kandel, Schwartz, Jessel, & Hudspeth, 2013; Purves et al., 2007). Algunos autores han sugerido que existe una conectividad anormal entre regiones involucradas en circuitos de regulación emocional, conducta social y funciones cognitivas y motoras; y que éstas podrían subyacer a los cambios conductuales observadas en el TEA (Bowler, Gaigg, & Lind, 2011; Courchesne & Pierce, 2005; Dowell, Mahone, & Mostofsky, 2009; Horwitz, Rumsey, Grady, & Rapoport, 1988; Rogers et al., 2013; Vasa, Mostofsky, & Ewen, 2016).

Se ha propuesto que las alteraciones presentes en el TEA pueden deberse a cambios funcionales y morfológicos de las neuronas (Bakos, Bacova, Grant, Castejon, & Ostatnikova, 2015; Bourgeron, 2015; Clement et al., 2012; Zoghbi & Bear, 2012). Se ha encontrado que existe una reducción en el número de dendritas en la CPF dorsolateral de adultos (Raymond, Bauman, & Kemper, 1995) y también se ha reportado un incremento en la densidad de espinas dendríticas en las neuronas piramidales en corteza visual (Larkman, 1991) y en las neuronas de la capa II y V de la corteza del lóbulo temporal (Hutsler & Zhang, 2010). Sin embargo, este incremento en las densidades de espinas dendríticas se da por un aumento en el número de espinas

dendríticas inmaduras y un decremento en el número de espinas maduras, lo que indica un estado general de inmadurez en éstas estructuras (Martínez-Cerdeño, Maezawa, & Jin, 2016).

Los modelos murinos son de gran utilidad para estudiar la etiología, los síntomas, y los tratamientos potenciales para el autismo (Blick et al., 2015; Kazdoba et al., 2015). La cepa C-58/J es un modelo de autismo, que ha sido de gran interés debido a la semejanza de su conducta con los síntomas característicos del TEA (Argyropoulos, Gilby, & Hill-Yardin, 2013; The Jackson Laboratory). En el laboratorio se ha demostrado que la cepa C58/J presenta cambios en proteínas relacionadas con el rearrreglo del citoesqueleto en comparación con una cepa neurotípica (Barón-Mendoza et al., 2018). Estos resultados contribuyen a las teorías que proponen que existen cambios funcionales y morfológicos en las neuronas de sujetos con TEA. Por lo anterior, en este trabajo se evaluó si existían cambios en la morfología y complejidad de las neuronas piramidales de la corteza prefrontal de los ratones C58/J en comparación con la cepa silvestre C57 BL/6.

3. Antecedentes

3.1 Trastorno del Espectro Autista

3.1.1 Generalidades

De acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (American Psychiatric Association, 2013) de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA), los trastornos del neurodesarrollo son un grupo de condiciones que se manifiestan de manera temprana en el desarrollo, generalmente antes de la edad escolar. Éstos se caracterizan por deficiencias del desarrollo que producen discapacidades del funcionamiento personal, social, académico u ocupacional. Dentro de este grupo de trastornos se encuentra el Trastorno del Espectro Autista (TEA).

El autismo fue identificado y categorizado por primera vez por Leo Kanner en 1943 y Hans Asperger en 1944 (Kandel et al., 2013), pero fue aceptado como diagnóstico hasta 1980 (Jumah, Ghannam, Jaber, Adeeb, & Tubbs, 2016). Este espectro de trastornos está considerado dentro de los trastornos del desarrollo neuronal pre y posnatal (American Psychiatric Association, 2013), no obstante, no existen marcadores biológicos definidos por lo que el diagnóstico es meramente conductual (Kandel et al., 2013). Este cuenta con tres características comunes para su diagnóstico: deterioro en la interacción social, deterioro en la comunicación verbal y no verbal, e intereses limitados con conductas estereotipadas (Ajram et al., 2017; American Psychiatric Association, 2013; Bourgeron, 2015; Kandel et al., 2013; Martínez-Cerdeño et al., 2016; Zilbovicius et al., 1995).

El TEA tiene su origen muy temprano en el desarrollo (antes de los tres años) y persiste hasta la adultez (Ajram et al., 2017; Yeargin-Allsopp et al., 2003). Se caracteriza por su variabilidad fenotípica que refleja una heterogeneidad etiológica muy marcada, por lo que tampoco existe una neuropatología clara (Kandel et al., 2013; Martínez-Cerdeño et al., 2016). De acuerdo con DiCicco-Bloom et al. (2006), éste es uno de los desórdenes de la niñez más impactantes en términos de prevalencia, morbilidad, consecuencias, impacto en la familia y costo a la sociedad.

Actualmente, los medicamentos aprobados para tratar los síntomas conductuales del TEA son risperidona y aripiprazol, los cuales son antipsicóticos atípicos usados para el tratamiento de diversos síntomas, como los síntomas positivos de la esquizofrenia, y la conducta repetitiva en el TEA. La risperidona es un antagonista altamente selectivo de los receptores D2 y 5-HT2A, lo que lo convierte en un útil antipsicótico (Uriarte, 2014). También se ha encontrado que la risperidona fortalece el efecto neuroprotector y antioxidante de los astrocitos y se usa para tratar la irritabilidad, movimientos estereotipados, agresión, ansiedad y depresión (McCracken et al., 2002; McDougle et al., 1998). Por su parte, el aripiprazol actúa como antagonista parcial de receptores D2 y 5-HT1A, y es usado para tratar desórdenes depresivos, tics e irritabilidad (Hirsch & Pringsheim, 2016; Marcus et al., 2009; Owen et al., 2009; Uriarte, 2014). Aunque éstos fármacos son los únicos aprobados por la FDA (Matson, Sipes, Fodstad, & Fitzgerald, 2011), existen otros que están siendo probados en ensayos clínicos (Fig. 1) (Eissa et al., 2018). Aunque éstos tratamientos parecen ser elusivos (Brumback et al., 2017; Eissa et al., 2018), los programas de intervención conductual, educativos y de apoyo profesional suelen mejorar el comportamiento a medida que incrementa la edad del individuo (Kandel et al., 2013; Martínez-Cerdeño et al., 2016).

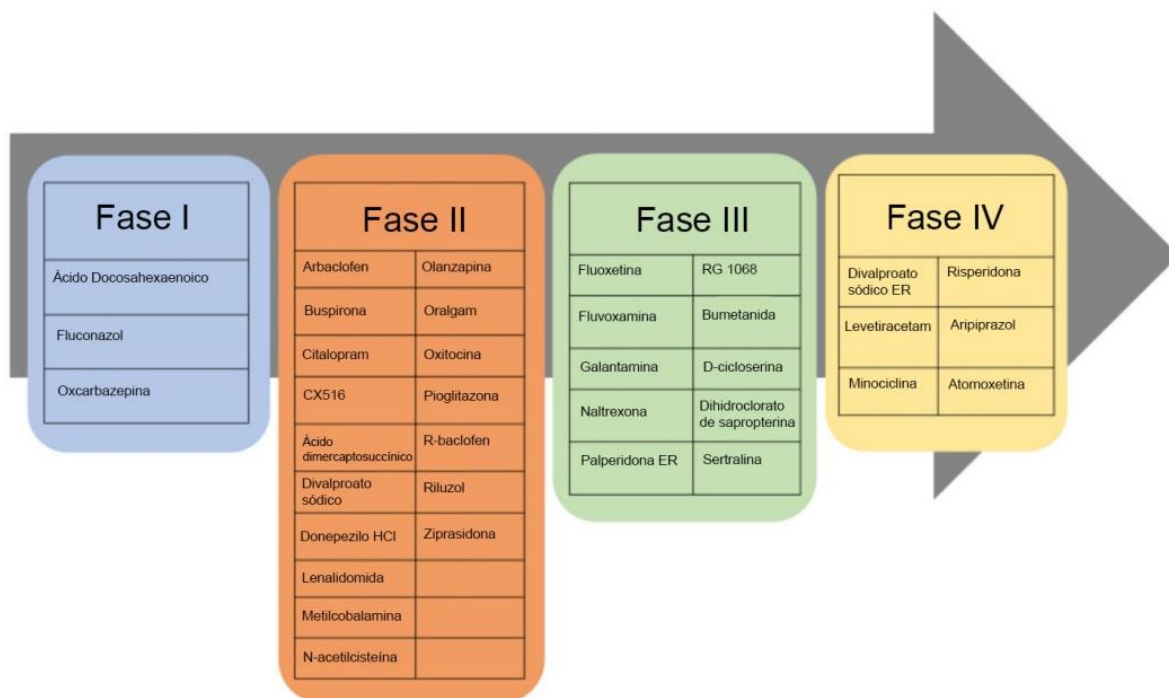


Fig. 1. Fármacos en diferentes fases clínicas propuestos para el tratamiento de los síntomas conductuales y neurológicos del TEA. *Modificado de Eissa et al. (2018).

3.1.2 Diagnóstico

El manual de diagnóstico de la APA en su 5ª y más reciente edición (American Psychiatric Association, 2013), establece cinco criterios de diagnóstico enlistados alfabéticamente de la A a la E. La tabla 1 presenta un resumen de estos criterios.

Tabla 1. Criterios diagnósticos para el TEA de acuerdo con el DSM-5.

Criterio	Características
A) Déficit persistente en la comunicación e interacción social en múltiples contextos.	Deficiencias en la reciprocidad socioemocional. Déficits en la comunicación no verbal usados para la interacción social. Déficits en la comprensión, desarrollo y mantenimiento de relaciones.
B) Conductas, intereses o actividades restringidas y repetitivas.	Movimientos, uso de objetos o habla estereotipada o repetitiva. Insistencia o monotonía, apego inflexible a las rutinas o patrones ritualizados de comportamiento verbal y no verbal. Intereses fijados y altamente restrictivos anormales en intensidad o foco. Hiper o hipoactividad a entradas sensoriales o interés inusual en aspectos sensoriales del ambiente.
C) Los síntomas deben estar presentes en el período temprano del desarrollo.	
D) Los síntomas causan discapacidades sociales, ocupacionales, u otras áreas importantes de funcionamiento.	
E) Estas alteraciones no pueden ser explicadas por discapacidad intelectual o retraso en el desarrollo global	

Información reproducida del American Psychiatric Association (2013).

De los criterios anteriormente descritos, las características esenciales son los criterios A y B, y la etapa en la cual se presenten las deficiencias funcionales variará de acuerdo con las características personales y ambientales del sujeto. Estos criterios también deben ser descritos en cuanto a nivel de severidad, siendo 1 el menos severo y 3 el más severo. Asimismo, el DSM aclara que se debe especificar si el trastorno se presenta con o sin discapacidad intelectual, y del lenguaje, asociado con una condición

médica o genética conocida o factor ambiental, vinculado con otro desorden del neurodesarrollo, mental o conductual, o con catatonía.

3.1.3 Epidemiología

La prevalencia del TEA ha incrementado de manera continua desde el primer estudio epidemiológico realizado por Lotter en 1966. Este incremento se ha dado consistentemente de manera global (World Health Organization, 2013) y puede deberse a los cambios en los conceptos y criterios de diagnóstico, así como a la sensibilización y concientización de la sociedad (Lai, Lombardo, & Baron-Cohen, 2014). De acuerdo con la OMS (World Health Organization, 2013) uno en cada 160 niños se encuentra afectado con el TEA, lo que indicaría que aproximadamente el 0.63% de la población mundial padece este trastorno.

En México, el equipo de Fombonne et al. (2016), con apoyo de la Clínica Mexicana de Autismo (CLIMA) dirigió el primer estudio epidemiológico del país en la ciudad de León, Guanajuato, con 12,116 niños de ocho años de edad. Este estudio reveló que la prevalencia era de 0.87%, y que el 86% de los sujetos con TEA eran de sexo masculino.

Por otra parte, los distintos estudios epidemiológicos indican una mayor prevalencia en hombres que en mujeres con una relación de 3:1 (Loomes, Hull, & Mandy, 2017). Schaafsma & Pfaff (2014), proponen que existen factores que pueden explicar la predominancia de este trastorno en varones, entre los cuales destacan mecanismos genéticos como la sobreexpresión de genes cromosomales por polisomía o monosomía (Bishop et al., 2011; Bruining, Swaab, Kas, & van Engeland, 2009; Creswell & Skuse, 1999; Geerts, Steyaert, & Fryns, 2003; Geschwind, Boone, Miller, & Swerdloff, 2000; Tartaglia, Cordeiro, Howell, Wilson, & Janusz, 2010; Tartaglia et al., 2008; van Rijn & Swaab, 2011), genes ligados al cromosoma Y (Arnold, 2009; Arnold & Chen, 2009; Cohen et al., 2011), expresión específica de genes ligados al cromosoma X (Adegbola, Gao, Sommer, & Browning, 2008; Aziz, Harrop, & Bishop, 2011; Chocholska, Rossier, Barbi, & Kehrer-Sawatzki, 2006; Chung et al., 2011; Correia et al., 2010; Geier & Geier,

2006; Henningsson et al., 2009; Kent et al., 2008; Rucklidge, 2010; Schmidtova, Kelemenova, Celec, Ficek, & Ostatnikova, 2010; Splawski et al., 2006; Tabarés-Seisdedos & Rubenstein, 2009; Vorstman et al., 2005; Weiss et al., 2003; Yan et al., 2004), mosaicismo e inactivación sesgada del cromosoma X (Allen-Brady, Cannon, Robison, McMahon, & Coon, 2010; Bhat et al., 2008; Carrel et al., 2006; Daoud et al., 2009; Glessner et al., 2009; Laumonnier, Cuthbert, & Grant, 2007; Marshall et al., 2008; Mikhail et al., 2011; Pampanos et al., 2009; Piton et al., 2008; Shinawi et al., 2009; Thomas et al., 1999; Yoshida et al., 2011), e impronta materna (D.V.M Bishop et al., 2000; Creswell & Skuse, 1999; Kesler et al., 2003; Skuse et al., 1997).

3.1.4 Etiología

El TEA tiene una variabilidad fenotípica muy amplia que refleja una heterogeneidad etiológica muy marcada (Ajram et al., 2017). La gravedad de sus síntomas es sorprendente, al igual que la heterogeneidad de condiciones comórbidas y no existe una neuropatología clara (Kandel et al., 2013). Sin embargo, todo apunta a que la base neurobiológica del autismo es una combinación compleja de variantes genéticas (Marshall et al., 2008), regulación epigenética (Geschwind, 2011), factores ambientales (Hertz-Picciotto et al., 2006), anormalidades de las células gliales (Casanova et al., 2006), neurogénesis aberrante (Wegiel et al., 2010), factores del sistema inmune (Meltzer & Van de Water, 2016), entre otros riesgos (Brumback et al., 2017; Martínez-Cerdeño et al., 2016) por lo que hasta hoy la etiología no se debe a una sola causa.

Entre los factores ambientales que se han relacionado con el TEA se han identificado las infecciones de las madres durante el embarazo, parto prematuro, deficiencia de ácido fólico y exposición a toxinas y metales pesados (Joensuu, Lanoue, & Hotulainen, 2018).

Algunos autores han sugerido que se trata de un trastorno poligénico con diferentes combinaciones entre individuos (Kandel et al., 2013), pues se han identificado aproximadamente 1000 genes asociados al TEA (Bourgeron, 2015). De la misma forma, se ha propuesto el aumento en la variación del número de copias (CNVs) de

distintos genes, que puede generar una inestabilidad genómica por la supresión y duplicación de genes (Persico & Napolioni, 2013).

Las anormalidades del desarrollo cerebral y su conectividad en el TEA pueden estar asociadas con alteraciones en la plasticidad neuronal que incluye procesos de neuritogénesis, elongación de axones y dendritas (Bakos et al., 2015).

3.2 Citoesqueleto

El citoesqueleto es un sistema filamentoso vital para la funcionalidad de la célula ya que le da direccionalidad, le da forma y fuerza, distribuye sus organelos, le permite moverse y participa en su división. Los tres sistemas de filamentos que conforman el citoesqueleto son los filamentos intermedios, los microtúbulos y los filamentos de actina (Fig. 2) (Alberts et al., 2008). Éstos y sus proteínas asociadas conforman aproximadamente una cuarta parte del total de proteínas en la célula (Billingsley & Kincaid, 1997; Kandel et al., 2013)

El citoesqueleto puede especializarse bioquímicamente de acuerdo con el tipo celular, función o etapa de desarrollo en particular. Además cada elemento del citoesqueleto funge papeles únicos y esenciales para la funcionalidad del sistema nervioso (Squire et al., 2008). En las neuronas se conservan las tres categorías de filamentos, pero el tipo de filamentos intermedios en las células nerviosas reciben el nombre de neurofilamentos. Estos filamentos son estables y casi completamente polimerizados, miden 10 nm de diámetro y proporcionan fuerza y resistencia al estrés mecánico. Están conformados por subunidades muy pequeñas, lo que los hace largos y fibrosos. Rodean a la superficie interna de la envoltura nuclear, protegiendo al ADN y son el componente más abundante en los axones, lo cual ayuda a las neuronas a extender axones largos y compactos (Alberts et al., 2008; Kandel et al., 2013).

Los microtúbulos dan posición a los organelos rodeados de membrana y dirigen el transporte intracelular (Hyams & Lloyd, 1993; McKean, Vaughan, & Gull, 2001). Están conformados por subunidades de heterodímeros de α - y β -tubulina (Squire et al., 2008). Tienen forma de cilindros huecos y miden 25 nm de diámetro, y son rígidos, largos y

rectos. En el sistema nervioso, desarrollan y mantienen la forma celular extendiendo andamios de un extremo de la neurona a otro. En dendritas y axones maduros, los microtúbulos mantienen su estabilidad gracias a las proteínas asociadas a microtúbulos (MAPs), que promueven la polimerización orientada y el ensamblaje de polímeros de tubulina. Estas MAPs se distribuyen diferencialmente en axones y dendritas; por ejemplo, la MAP2 se encuentra más concentrada en las dendritas, y TAU en los axones (Goedert, Crowther, & Garner, 1991; Matus, 1988).

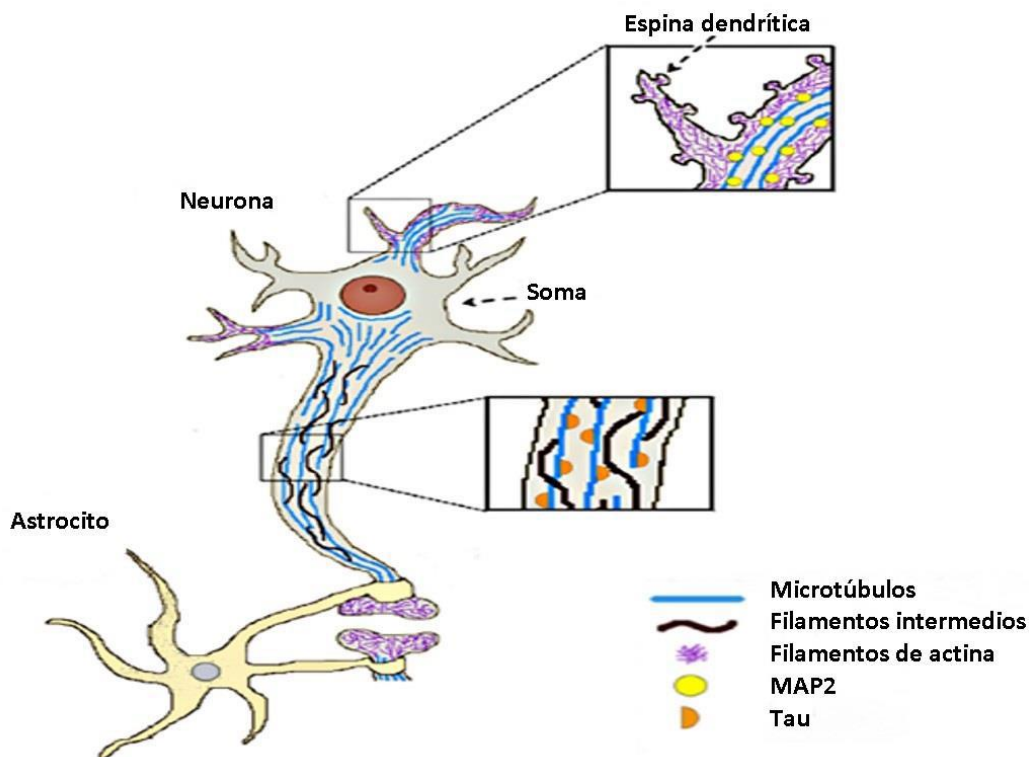


Fig. 2. Localización de las proteínas de citoesqueleto en la neurona. *Reproducida de Hansberg-Pastor, González-Arenas, Piña-Medina, & Camacho-Arroyo (2015).

Los microfilamentos o filamentos de actina, son los más delgados (3-7 nm), determinan la forma de la superficie celular y son necesarios para la locomoción (Kessels, Schwintzer, Schlobinski, & Qualmann, 2011). Puede encontrarse en forma monomérica (G-actina) o conformada por dos cadenas de actina globular polimerizada (F-actina) (Matas-Guadix & Egea-Guri, 2007). Los filamentos de actina son cortos y se concentran en la periferia celular (plasma cortical) y forman una densa red con proteínas de unión a actina. Son importantes para la funcionalidad celular como los conos de crecimiento

axonal, la generación de microdominios específicos y la creación de especializaciones morfológicas en la pre y postsinápsis (Fregozo & Pérez Vega, 2012). No se debe dejar de lado el importante papel de las proteínas asociadas pues éstas se unen a los filamentos o a sus subunidades, lo que permite determinar los lugares de ensamblaje de nuevos filamentos, regular la ruptura de filamentos para formar nuevas subunidades, cambiar la cinética de ensamblaje y desensamblaje, transformar la energía en fuerza y unir filamentos entre sí o a otras estructuras (Alberts et al., 2008).

3.2.1 Alteraciones del citoesqueleto neuronal

Las investigaciones sobre TEA han dado lugar a la identificación de genes de riesgo para el desarrollo de la patología. Entre los genes que han sido asociados al TEA, destacan algunos que se relacionan directamente con el citoesqueleto neuronal y su plasticidad. Estos genes se encuentran enlistados en los sitios web de acceso público SFARI Gene (<http://gene.sfari.org/database/humangene/>) y AutismKB (<http://autismkb.cbi.pku.edu.cn/index.php>).

Los genes de riesgo en TEA suelen codificar para proteínas de andamiaje sináptico, receptores, moléculas de adhesión celular, proteínas que controlan la dinámica de actina, proteínas involucradas en la remodelación de cromatina, transcripción, síntesis o degradación de proteínas. Muchos de los genes susceptibles del autismo convergen en vías celulares postsinápticas de células glutamatérgicas, el desarrollo y maduración de contactos sinápticos o transmisión sináptica (Joensuu et al., 2018). En la tabla 2 se muestra una lista de genes asociados con proteínas del citoesqueleto, obtenidos de la base de datos de SFARI Gene.

Tabla 2. Mutaciones relacionadas con citoesqueleto reportadas en pacientes con TEA.

Gen	Locus	Proteína	Función	CNVs
CTTNBP2	7q31.31	Proteína de unión a cortactina 2	Interacción con el centro regulador del citoesqueleto de actina	Supresión Duplicación
SYN1	Xp11.3-p11.23	Sinapsina 1	Media la unión de vesículas al citoesqueleto	
CDC42BPB	14q32.32	PK β de unión a CDC42 (DMPK-like)	Reorganización del citoesqueleto y migración celular	Duplicación
PLXNA4	7q32.3	Plexina A4	Importante para la guía axonal del sistema nervioso en desarrollo	Supresión
DPYSL3	5q32	Dihidropirimidinas like 3	Señalización de SEMA3 y la subsecuente remodelación del citoesqueleto. Guía axonal, colapso del crecimiento del cono neuronal y migración celular	Supresión Duplicación
PLXNB1	3p21.31	Plexina B1	Activación de RHOA y cambios en el citoesqueleto de actina.	Supresión Duplicación
ARHGAP5	14q12	Proteína activadora de RHO GTPasa 5	Regulación negativa de RHO GTPasa Media cambios del citoesqueleto estimulando la hidrólisis de GTP	Supresión Duplicación
VIL1	2q35	Villina 1	Familia de proteínas de unión a actina regulada por calcio Tapado, borde y empaquetado de filamentos de actina	Supresión Duplicación
KIF13B	8p12	Miembro 13 de familia kinesina	Reorganización del citoesqueleto cortical Regula la formación de axones promoviendo la formación de axones extra	Supresión Duplicación
AGAP1	2q37.2	ArfGAP con dominio GTPASA Repetición de ankirina Dominio PH 1	Activación del factor de ribosilación ADP GTPasa Tráfico de membrana y dinámica del citoesqueleto	Supresión Duplicación
JAKMIP1	4p16.1	Janus cinasa Proteína de interacción 1	Transporte del receptor GABA-B dependiente de microtúbulos Señalización JAK1 y regulación del rearreglo del citoesqueleto de microtúbulos	Supresión Duplicación
MYO9B	19p13.11	Miosina IXB	Remodelación del citoesqueleto	Supresión Duplicación
SHANK1	19q13.33	SH3 Dominios múltiples de repetición de ankirina 1	Proteína adaptadora de la densidad postsináptica de sinapsis excitatorias que interconecta receptores de la membrana postsináptica con GKAP/PSD-95 y Homer, y el citoesqueleto de base actina.	Supresión Duplicación
EPS8	12p12.3	Sustrato 8 de la vía del receptor para factor de crecimiento epidermal	Control de protusiones celulares y arquitectura del citoesqueleto de actina Regulación de filopodios axonales	Supresión Duplicación
DST	6p12.1	Distonina	Enlazadora del citoesqueleto Actúa como integradora de filamentos intermedios y redes de citoesqueleto de actina y tubulina.	Supresión Duplicación

**Información recolectada de <http://gene.sfari.com>. Amarillo: evidencia sugestiva, verde: evidencia mínima, azul: hipotetizado.*

3.2.2 Alteraciones de la plasticidad sináptica

Se sabe que en el TEA existen mutaciones en genes que codifican para proteínas moduladoras de la plasticidad sináptica (Bourgeron, 2015). La plasticidad sináptica se define como la propiedad que tienen las sinapsis para fortalecerse o debilitarse como respuesta a cambios en la amplitud y dinámica temporal de la actividad neuronal. Estos cambios pueden ser de largo plazo y mejorar la eficacia sináptica de la célula mediante la modificación en el número de sinapsis. Para que ocurra plasticidad neuronal se requiere del rearrreglo del citoesqueleto (Lamprecht & LeDoux, 2004). El estado dinámico de microtúbulos y microfilamentos permite la plasticidad estructural en una neurona madura, lo cual es un factor importante para procesos de memoria y aprendizaje (Kandel et al., 2013).

Se han encontrado, también, mutaciones en algunos genes relacionados con la plasticidad neuronal asociados al TEA (Tabla 3). Estos hallazgos podrían indicar que dentro de los cambios en el sistema nervioso de pacientes con TEA, se encuentren cambios en la morfología y plasticidad de las neuronas.

Tabla 3. Mutaciones relacionadas con plasticidad neuronal reportadas en pacientes con TEA.

Gen	Locus	Proteína	Función	CNVs
SLC33A1	3q25.31	Miembro 1 de la familia portadora de solutos 33	Probable transportados acetil-CoA requerido para la formación de gangliosidos O-acetilados. Afecta la ramificación y formación de dendritas	Supresión Duplicación
TSHZ3	19q12-q13.11	Teashirt zinc finger homeobox 3	Factor de transcripción zinc-finger involucrado en procesos de desarrollo Alteración en la transmisión corticoestriatal y plasticidad	Supresión Duplicación
SYAP1	Xp22.2	Proteína asociada a sinapsis 1	Alteración de la plasticidad sináptica y conductual a corto plazo	Supresión Duplicación
GRID1	10q23.1-q23.2	Receptor a glutamato δ 1	Media la mayoría de las sinapsis excitatorias rápidas en el sistema nervioso central Plasticidad sináptica	
BDNF	11p14.1	Factor neurotrófico derivado del cerebro	Durante el desarrollo promueve la supervivencia y diferenciación de poblaciones neuronales del sistema nervioso Participa en el crecimiento axonal y en la modulación del crecimiento y morfología dendrítica Regula la transmisión sináptica y plasticidad en sinapsis adultas	Supresión Duplicación
CNTN4	3p26.3-p26.2	Contactina 4	Moléculas de adhesión celular asociadas al axón que participan en la formación de redes neuronales y plasticidad	Duplicación
CAPRN1	11p13	Proteína asociada al ciclo celular 1	Regula el transporte de mRNA involucrado en plasticidad neuronal, proliferación celular y migración	Supresión Duplicación
ERMN	2q24.1	Ermina	Rearreglo del citoesqueleto durante la fase tardía de envoltura y/o compactación de mielogénesis Mantenimiento y estabilidad de la vaina de mielina en adultos Fase tardía de maduración de la oligodendroglía Formación de nodos de Ranvier en el sistema nervioso central Mantenimiento de la plasticidad de estructuras relacionadas en el sistema nervioso central maduro	Supresión Duplicación
RIMS1	6q13	Membrana sináptica reguladora de exocitosis 1	Liberación de neurotransmisor en la zona activa Mantiene la probabilidad normal de liberación de neurotransmisor Regula la liberación durante plasticidad a corto plazo	Supresión

**Información recolectada de <http://gene.sfari.com>. Naranja: fuerte candidato, amarillo: evidencia sugestiva, verde: evidencia mínima, azul: hipotetizado.*

3.3 Corteza prefrontal

3.3.1 Neuroanatomía

La corteza prefrontal (CPF) forma parte de la neocorteza y se encuentra en el polo anterior de los cerebros de mamíferos, justo delante de la corteza motora y delimita subcorticalmente con la superficie dorsomedial de la corteza límbica (Smith & Kosslyn, 2008). Los diferentes tipos de corteza representan aproximadamente el 40% del volumen total del cerebro humano, y de ésta alrededor del 90% es neocorteza (Pinel, 2012; Portellano, 2005). Su grosor es constante entre especies (2-4 mm) y se caracteriza por su organización en seis capas y diversas minicolumnas que incrementan la eficiencia computacional (Kandel et al., 2013). Las capas de la neocorteza se distinguen por el tipo, densidad y disposición celular (Snell, 2009). En la tabla 4 se muestran las características de cada una de las capas que constituyen a la neocorteza.

Como se aprecia en la tabla 4, las principales eferencias de la neocorteza se dan mediante las neuronas piramidales, siendo las de la capa II/III las encargadas de la comunicación corticocortical, y las piramidales de las capas V/VI de la comunicación subcortical (Kandel *et al.*, 2013; Purves *et al.*, 2007).

Existe una diferencia en la maduración de las capas neuronales de la CPF. Las capas IV, V y VI maduran antes que las capas II y III (Poliakov, 1961). Específicamente, el modelamiento y diferenciación de las neuronas piramidales de la capa III continúa hasta la pubertad (Mrzljak, Uylings, Van Eden, & Judáš, 1991). Esta maduración termina hacia la tercera década de vida en los humanos y se ha relacionado con el control cognitivo del proceso atencional (Fuster, 2015).

Asimismo la neocorteza tiene una organización minicolumnar. Las columnas miden una fracción de milímetro y sus neuronas están dispuestas en grupos de alineación radial que abarcan todas las capas corticales. Responden de manera parecida, por lo que se cree que forman parte de una red de procesamiento local (Kandel *et al.*, 2013; Purves *et al.*, 2007). Además, existen interneuronas GABAérgicas que se acomodan en el

núcleo y en la periferia de la minicolumna modulando la señalización de las neuronas piramidales para el procesamiento de información (Casanova *et al.*, 2006).

Tabla 4. Capas de la neocorteza y características principales.

Capa	Tipo de células	Funciones
I. Molecular	Abundantes fibras, dendritas de capas más profundas y escasos gránulos	Asegura las conexiones intercorticales
II. Granular externa	Numerosas y pequeñas células granulares y piramidales, y fibras propias o de otras capas	Función sensitiva Recibe información de la corteza y subcortical Asocia zonas próximas a la corteza
III. Piramidal externa	Neuronas piramidales largas	Función eferente Comunicación con otras áreas de la corteza Origina las fibras interhemisféricas
IV. Granular interna	Numerosas y pequeñas células granulares	Función sensitiva Recibe información del tálamo y otras áreas de la corteza
V. Piramidal interna	Células piramidales medianas y grandes	Función eferente Comunicación con ganglios basales y tallo cerebral
VI. Multiforme	Neuronas heterogéneas y axones	Conforma las fibras comisurales Envía fibras hacia el tálamo

**Información obtenida de Kandel et al. (2013) y Portellano (2005).*

La formación minicolumnar comienza temprano en el desarrollo con la migración y diferenciación celular por medio de la glía radial. Durante el primer año de vida hay una gran densidad neuronal, pero al llegar a los dos años comienza el proceso apoptótico de refinación haciendo que las minicolumnas se espacien y den lugar al acomodo de axones y dendritas a través de las capas corticales (Amaral, Schumann, & Nordahl, 2008).

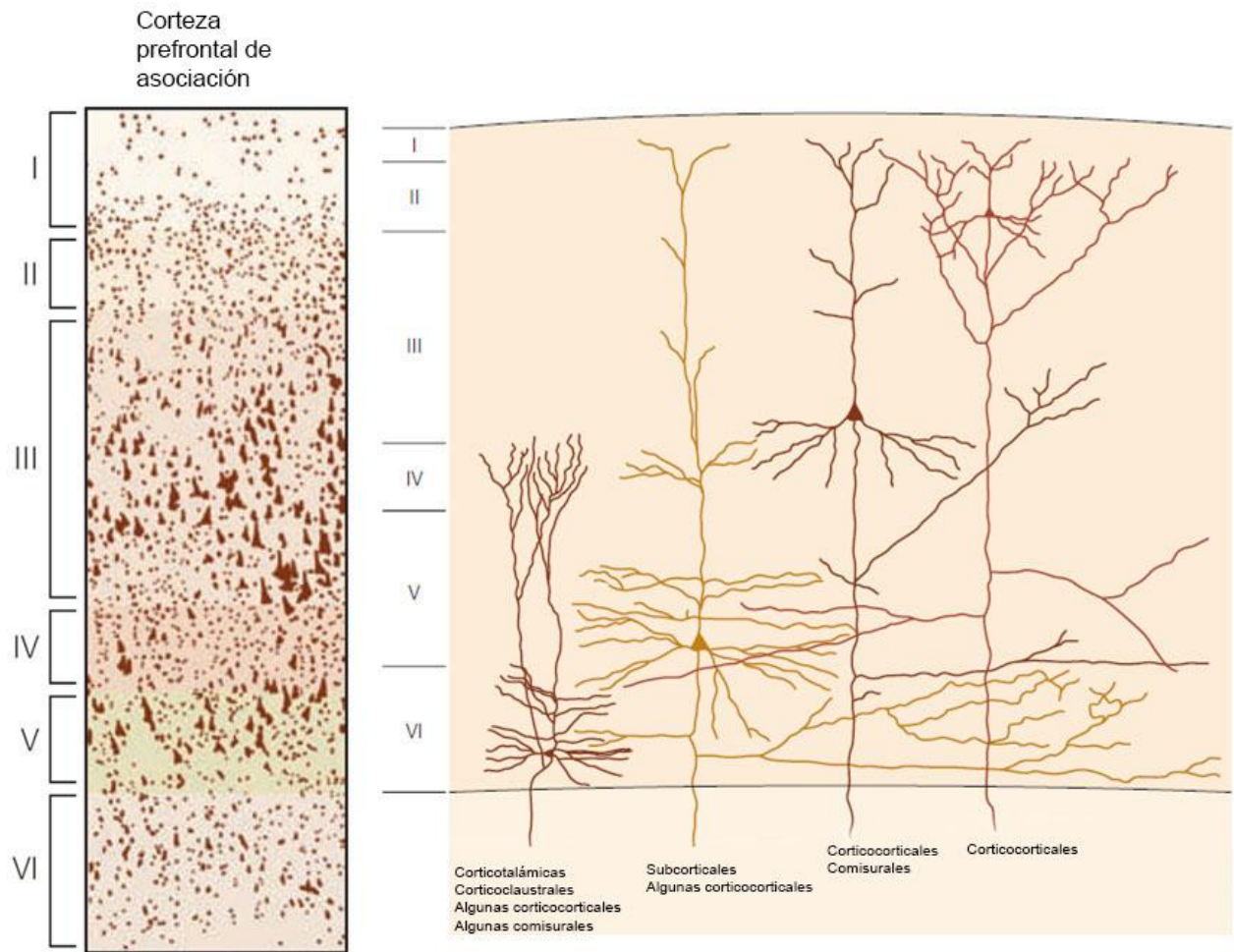


Fig. 3. Distribución de las capas celulares en la CPF y principales proyecciones de las neuronas piramidales. *Modificado de Kandel et al. (2013).

3.3.2 Conexiones

La CPF recibe proyecciones de diversas áreas corticales y subcorticales, y proyecta a casi todas las estructuras de las que recibe información (Fuster, 2015). La mayor parte de éstas proyecciones retroactivas son de tipo *top-down* a otros sistemas corticales sensitivos y motores (Fuster, 2015; Kandel et al., 2013; Smith & Kosslyn, 2008).

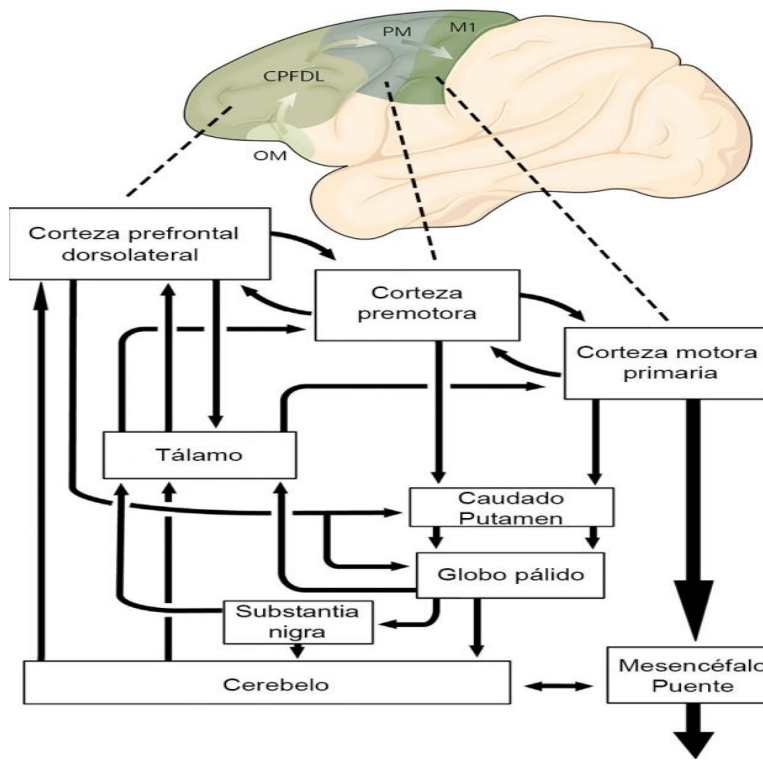


Fig. 4. Conectividad de la CPF con estructuras involucradas en el movimiento. *Modificado de Kandel et al. (2013) y Fuster (2015).

De acuerdo con sus aferencias, la CPF puede dividirse principalmente en dos áreas: CPF dorsolateral (CPF_{DL}), que recibe aferencias visuales, auditivas y somatosensoriales; y CPF orbitomedial (OM), la cual recibe aferencias olfatorias, gustatorias, además de auditivas y algunas somatosensoriales (Helen Barbas, Zikopoulos, & Timbie, 2011; Carmichael & Price, 1995; Fuster, 2015; Ongur, 2000). También se ha encontrado que, específicamente la OM recibe y proyecta fibras hacia el tálamo medial (Ilinsky, Jouandet, & Goldman-Rakic, 1985; Middleton & Strick, 1994; Porrino & Goldman-Rakic, 1982), el hipotálamo (Jacobson, Butters, & Tovsky, 1978; Kievit & Kuypers, 1975; Kievit & Kuypers, 1975; Rempel-Clower & Barbas, 1998), la corteza límbica (Amaral & Price, 1984; Barbas & de Olmos, 1990; Barbas et al., 2011; Cavada & Reinoso-Suárez, 1985; Llamas, Clasca, & Avendano, 1989; McDonald, 1991; Morecraft, Geula, & Mesulam, 1992; Porrino & Goldman-Rakic, 1982) y la corteza temporal medial, incluyendo al hipocampo (Bachevalier, Meunier, Lu, & Ungerleider, 1997; Carmichael & Price, 1995; Cavada, Compañy, Tejedor, Cruz-Rizzolo, & Reinoso-Suárez, 2000; Pandya & Yeterian, 1985; Vogt & Pandya, 1987; Webster, Bachevalier, & Ungerleider, 1994). Este circuito conforma el sustrato anatómico para la conducta emocional e instintiva (Fig. 4) (Fuster, 2015). Del mismo modo, la CPF_{DL} recibe y

proyecta fibras hacia el tálamo lateral (Kelly & Strick, 2004; Schell & Strick, 1984), el núcleo caudado dorsal (De Vito & Smith, 1964; Johnson, Rosvold, & Mishkin, 1968; Kemp & Powell, 1971; Kitai, Kocsis, Preston, & Sugimori, 1976; Leonard, 1969; W.J.H. Nauta, 1964) y áreas posteriores de la neocorteza (H. Barbas & Mesulam, 1981; Benevento & Fallon, 1975; Huerta, Krubitzer, & Kaas, 1987; Jacobson & Trojanowski, 1977; Pandya & Kuypers, 1969; Petrides & Pandya, 1984; Webster et al., 1994). Esta red supone una estructura jerárquica donde la CPF proyecta a corteza premotora, ésta a su vez envía fibras a la corteza motora primaria y ésta envía información a áreas corticales sensoriales, así como a áreas subcorticales como el tálamo y, de manera indirecta a estructuras involucradas en el control motor como los ganglios basales y el cerebelo (Fig. 5). Lo anterior forma un ciclo de percepción-acción, es decir, un flujo circular de procesamiento de la información que vincula al organismo con su ambiente para poder ejecutar conductas dirigidas a metas (Fuster, 2015).

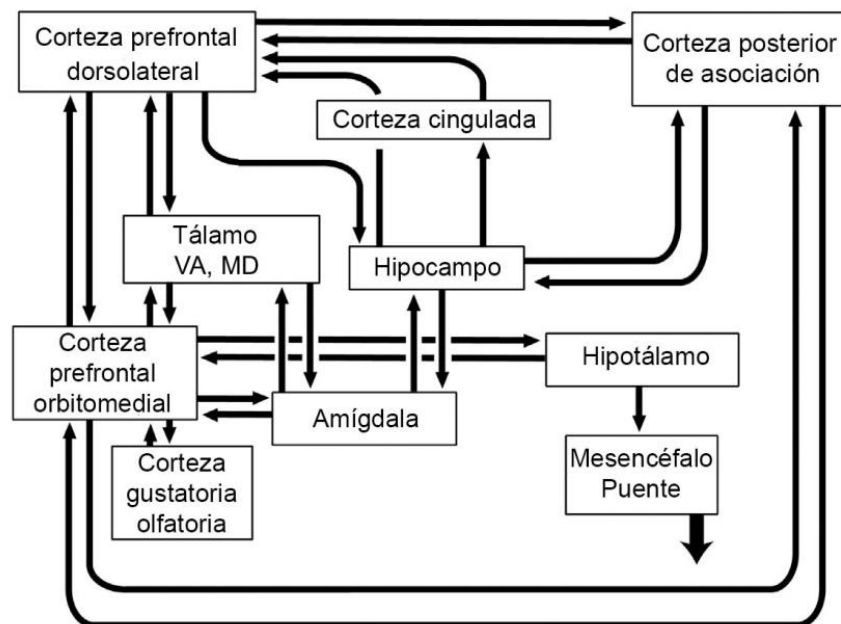


Fig. 5. Conectividad de la CPF con estructuras involucradas en el control emocional.
**Reproducido de Fuster (2015).*

3.3.3 Funciones Ejecutivas

De acuerdo con Luria (1970), el cerebro humano se encuentra formado por tres unidades funcionales y cada una cumple con objetivos particulares. Los lóbulos frontales conforman la tercera unidad funcional que se encarga de las más complejas formas de actividad mental y está involucrada en la intención y programación de la conducta. Específicamente, Luria definió a la CPF como una “superestructura capaz de controlar las restantes actividades de la corteza”; y en 1982, Lezak denominó “funciones ejecutivas” a la capacidad de planeación y ejecución de conductas dirigidas a metas (Portellano, 2005).

Las funciones ejecutivas son procesos cognitivos de alto orden que, operando sobre otros procesos cognitivos, permiten a los individuos regular sus pensamientos y acciones durante conductas dirigidas a metas (Friedman & Akira, 2017; Miyake *et al.*, 2000; Smith & Kosslyn, 2008). Dentro de éstas se incluyen procesos involucrados con atención, memoria, lenguaje, control motor, entre otros (Bugg, 2014; Friedman & Miyake, 2017; Fuster, 2015; Kandel *et al.*, 2013; Portellano, 2005; Stuss, 2011). Es por esto que se ha propuesto que la función básica de la CPF es la representación y ejecución de acciones dirigidas a metas (Miller & Cohen, 2001). Asimismo es considerada la base de los procesos de pensamiento más específicos y simbólicos de la especie humana debido a su extensión y su papel en funciones motoras, cognitivas y conductuales (Fuster, 2015; Pinel, 2012; Smith & Kosslyn, 2008).

Es común encontrar que los términos “funciones ejecutivas” y “funciones frontales” son usados indistintamente. Sin embargo, es importante remarcar que aunque los lóbulos frontales y, particularmente, la CPF están importantemente involucrados en el adecuado desempeño de las funciones ejecutivas; éstas dependen también de otras estructuras corticales y subcorticales (Bettcher *et al.*, 2016). Por lo tanto, no se debe resumir las funciones ejecutivas a la CPF, pues como se vio con anterioridad, también se encuentran involucradas áreas que participan en los circuitos de control motor, así como del control emocional.

3.3.4 Implicaciones en el TEA

Dada la relación de la CPF con los síntomas característicos del TEA como la regulación de respuestas socioemocionales (Ajram *et al.*, 2017) y la dificultad para llevar a cabo funciones ejecutivas (Chen *et al.*, 2016), se han desarrollado diversas investigaciones para conocer las características neurobiológicas que subyacen a este trastorno (Apéndice A).

Dentro de éstas investigaciones se ha encontrado cambios en la morfología neuronal como el incremento en el número de espinas dendríticas inmaduras (Hutsler & Zhang, 2010) y la reducción del ancho de las minicolumnas (Casanova *et al.*, 2006) en las neuronas piramidales de la capa II/III de la CPF de pacientes con TEA.

3.4 Cepa C58/J como modelo de estudio para el TEA

En la actualidad existen varios modelos animales que han ayudado en el estudio del TEA. Estos modelos deben contar con la misma disfunción biológica que cause la enfermedad en el humano, así como una respuesta análoga a los tratamientos que prevengan o reviertan los síntomas en el humano para ser válidos (Silverman *et al.*, 2010). Dentro de estos modelos se encuentran aquellos que tienen relación genética con el trastorno donde se altera un gen, o bien, vías de señalización afectadas en el autismo (Moy, Nadler, Magnuson, & Crawley, 2006); modelos de síndromes comórbidos y modelos conductuales que muestran los síntomas centrales del TEA (Ellegood & Crawley, 2015).

La cepa C58/J fue desarrollada por McDowell en 1921 mediante el cruce endogámico de ratones C57 BL/6 (The Jackson Laboratory). Ésta ha sido ampliamente utilizada como modelo conductual para la investigación del TEA (Blick *et al.*, 2015; Moy *et al.*, 2006; Muehlmann *et al.*, 2012; Ryan, Young, Crawley, Bodfish, & Moy, 2010) (Apéndice B). Su caracterización conductual incluye ansiedad incrementada, actividad exploratoria decrementada, marcaje o reconocimiento social decrementado (Ryan *et al.*, 2010) excavación decrementada (Blick *et al.*, 2015; Muehlmann *et al.*, 2012), hiperactividad motora en forma de saltos verticales, acicalamiento repetitivo y “backflipping” (Blick

et al., 2015; Moy et al., 2008; Muehlmann et al., 2012; Ryan et al., 2010). Estas conductas asemejan a las deficiencias en la interacción social y a las conductas restringidas y repetitivas observadas en el TEA en humanos.

Se han realizado diversas pruebas conductuales en este modelo, encontrando que ésta cepa tiene un desempeño pobre en varias pruebas conductuales como el laberinto en T, el laberinto acuático de Morris, el laberinto de Barnes y el tablero de agujeros. No obstante, se ha demostrado que estos ratones podrían tener un patrón de exploración rutinario y preferencia por ciertos objetos (Blick et al., 2015).

También se ha probado la respuesta de los C58/J a diversos tratamientos farmacológicos propuestos para disminuir los síntomas del TEA. Por ejemplo, se ha encontrado que los saltos repetitivos disminuyen administrando antagonistas de mGluR (Silverman et al., 2010), así como una disminución de los estereotipos motores con el uso de un tratamiento agudo de oxitocina (Teng et al., 2013).

Por lo tanto, los ratones C58/J representan una ventaja en la investigación sobre el TEA pues además de presentar los síntomas conductuales del TEA y responder a diversos tratamientos farmacológicos; al tratarse de un modelo endogámico, se mantiene la heterogeneidad característica de este trastorno.

4. Justificación

El TEA es un trastorno del neurodesarrollo cuya prevalencia ha incrementado consistentemente de manera global. Su diagnóstico es meramente conductual, pues no existen marcadores biológicos definidos; es por ello que se necesitan investigaciones que ayuden a identificarlos y su relación con los cambios conductuales del TEA. Los modelos animales han sido de gran ayuda para las investigaciones de éste y otros trastornos que afectan al ser humano. La cepa C58/J ha sido usada como modelo de estudio para el TEA pues presenta los síntomas conductuales característicos, responde a los tratamientos farmacológicos que se han propuesto y, al ser un modelo endogámico, cuenta con la heterogeneidad característica del TEA. Por lo tanto, el estudio de esta cepa podría permitir establecer una relación entre las anomalías conductuales del TEA y alteraciones neurobiológicas como los cambios funcionales y morfológicos de las neuronas.

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

Determinar si existen diferencias en la complejidad del árbol dendrítico de las neuronas piramidales en la capa II/III de la corteza prefrontal de la cepa C58/J con fenotipo autista en comparación con los ratones neurotípicos de la cepa C57 BL/6.

5.2 Objetivos particulares

- Contabilizar los procesos dendríticos primarios, secundarios y terciarios en las neuronas piramidales de la capa II/III de la corteza prefrontal en las cepas C57 BL/6 y C58/J.
- Determinar el número de intersecciones de los procesos dendríticos totales y según su orden en el análisis de Sholl de las neuronas piramidales de la capa II/III de la corteza prefrontal en las cepas C57 BL/6 y C58/J
- Medir la longitud de las dendritas primarias secundarias y terciarias, así como la longitud total del árbol dendrítico en las neuronas piramidales de la capa II/III de la corteza prefrontal en las cepas C57 BL/6 y C58/J.

6. Hipótesis

La cepa C58/J con fenotipo autista presentará diferencias en la complejidad del árbol dendrítico de las neuronas piramidales de la capa II/III de la corteza prefrontal en comparación con la cepa silvestre C57 BL/6.

1. El número de procesos dendríticos, tanto totales como por orden, serán menores en los ratones con fenotipo autista en comparación con los ratones silvestres.
2. El número de intersecciones de las dendritas totales y por orden, será menor en la cepa C58/J en comparación con la cepa C57 BL/6.
3. La longitud total y por orden del árbol dendrítico será menor en los ratones con fenotipo autista en comparación con los ratones con fenotipo silvestre.

7. Materiales y método

7.1 Reactivos

- FD Rapid GolgiStain Kit: FD NeuroTechnologies, Inc.
- Frozen Section Compound (FSC 22): Surgipath Medical Industries
- Resina Cytoseal 60: Thermo Fisher Scientific

7.2 Animales

El mantenimiento y uso de los animales se realizaron de acuerdo con las Directrices del Estándar Oficial Mexicano para la Protección Animal (NOM-067-ZOO-1999). El proyecto fue aprobado por el Comité Interno para el Cuidado y el Uso de los Animales de Laboratorio (CICUAL, ID 189) del Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIB) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), y bajo las Guías Internacionales del cuidado y uso ético de los animales (American Veterinary Medical Association, 2013). Los ratones macho C57 BL/6J (n=4) y C58/J (n=4) fueron adquiridos en The Jackson Laboratory (Main, U.S.A). Ambas cepas fueron amamantadas por nodrizas C57 BL6/J hasta las tres semanas de edad para evitar deficiencias nutricionales generales. Se ha reportado que las crías de C58/J muestran un decremento en la ganancia de peso en los días posnatales 16/17 (Ryan et al., 2010), y un aumento diario de peso en la camada por debajo de la media en comparación con otras 32 cepas endogámicas (Hadsell et al., 2012). El bajo peso de las crías de C58/J puede ser debido al comportamiento maternal, pues se ha demostrado que las nodrizas C58/J exhiben una menor tasa de acurrucamiento y cuidado, backflipping repetitivo y altos niveles de acicalamiento de las crías (Ryan et al., 2010). Estos resultados fueron confirmados por nuestras observaciones donde notamos que las madres C58/J se rehusaban a cuidar a sus crías. Se les permitió a los ratones adaptarse a las nuevas condiciones durante dos semanas en la Unidad de Modelos Biológicos del Instituto de

Investigaciones Biomédicas, UNAM. Se alojó a los animales en un sistema de cajas ventiladas individualmente bajo condiciones estándar (temperatura media $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$, $40 \pm 10\%$ de humedad relativa, ciclo de luz oscuridad 12:12h) en cama de aserrín esterilizado (ENVIGO). Los ratones recibieron una dieta comercial peletizada (TG rodent diet T2018S.15, ENVIGO) y agua ad libitum de un sistema de agua automatizado durante siete semanas. Ambas cepas fueron sacrificadas a las 10 semanas de edad mediante decapitación (de acuerdo con los Lineamientos para la Eutanasia en Animales 2013), y posteriormente se extrajeron los cerebros.

7.3 Tinción de Golgi-Cox

La tinción de Golgi es un conjunto de técnicas donde se lleva a cabo una fijación con sales dicrómicas, seguida por la exposición a sales metálicas o plúmbicas que se depositan, formando un fijado característico que marca los cuerpos celulares y sus prolongaciones (Alonso, 1994). Una vez extraídos los cerebros, estos fueron teñidos con la tinción de Golgi-Cox con el FD Rapid Golgi Stain Kit (FD NeuroTechnologies, Inc.) bajo los lineamientos del manual del usuario. La tinción, basada en la técnica de Golgi-Cox descrita por Ramón-Moliner (1970), y Glaser & Van der Loos (1981), consiste de una solución de impregnación compuesta por dicromato de potasio, cromato de potasio y cloruro de mercurio (Koyama & Tohyama, 2012). Cada cerebro fue sumergido en 3 ml de la solución de impregnación preparada con una mezcla de volúmenes iguales de la solución A y B (cloruro de mercurio, cromato de potasio y dicromato de potasio). Después de 24 horas, la solución fue reemplazada por solución fresca y los cerebros fueron almacenados durante 2 semanas a 25°C en la oscuridad. Posteriormente los cerebros fueron sumergidos en la solución C (contenido no especificado en el manual), la cual fue reemplazada por solución fresca después de 24 horas, y fueron almacenados por una semana más bajo las mismas condiciones.

7.4 Corte en criostato y preparación de las muestras

Los cerebros se precongelaron con hielo seco y se fijaron a la platina con FSC 22 y la temperatura del criostato se fijó en -25°C para comenzar los cortes por congelación. La corteza prefrontal de los cerebros (bregma 3.17, 1.97 mm) fue cortada en rebanadas de $70\ \mu\text{m}$ de acuerdo con el atlas de (Paxinos & Franklin, 2013) (Fig. 6).

Los cortes fueron montados con ayuda de pinceles en portaobjetos de microscopio cubiertos con gelatina (2.5 g grenetina; 0.2 g $\text{Cr}_2(\text{SO}_4)_3$ /500ml). Cada corte fue enmarcado con plumón hidrofóbico (Super Pap Pen, BioCare Medical, USA) y se llevó a cabo el revelado de la tinción sumergiendo las rebanadas en una mezcla de las soluciones D, E y agua Milli-Q en una proporción 1:1:2 (contenido no especificado en el manual). Las muestras fueron lavadas con agua Milli-Q, después se dejaron secar naturalmente y fueron protegidas con resina Cytoseal 60 (Thermo Scientific, USA) y cubreobjetos.

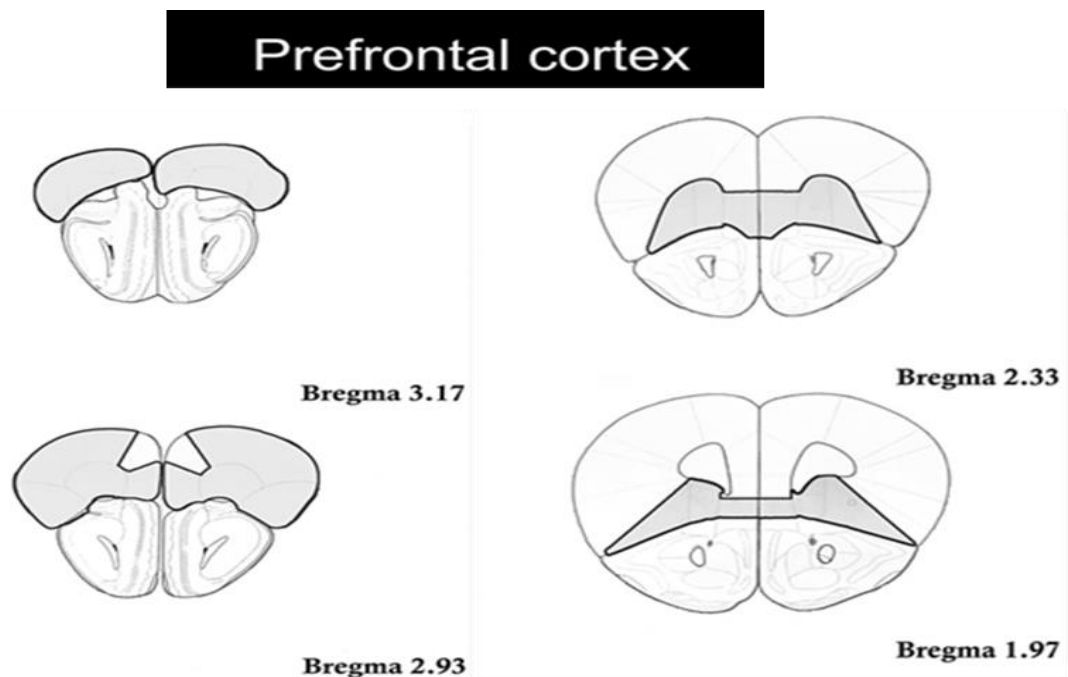


Fig. 6. Localización de la corteza prefrontal en ratones. Cortes coronales representativos de acuerdo con bregma (3.17-1.97mm). *Modificado de Barón-Mendoza et al. (2018).

7.5 Análisis de Sholl

Para la realización del análisis de Sholl (Sholl, 1953) se obtuvieron 40 fotografías de neuronas piramidales de la capa II/III de la corteza prefrontal de cada cepa con un aumento de 40x (Olympus UMPlanFI 40 40x 0.75 Infinity/0 Um Plan FL Microscope Objective) usando un microscopio de campo claro Olympus Bx43 (PA, USA), con software ImagePro Plus 7.0 (MediaCybernetics), y cámara MicroPublisher 5.0 RTV (QImaging). Las neuronas que fueron seleccionadas debían estar completamente teñidas, con la dendrita apical bien identificable y lo más aislada posible de otras neuronas para que sus procesos fueran claros y evitar ruido durante el análisis. Estas imágenes fueron adquiridas en formato TIFF y modificadas posteriormente a un peso de 8-BIT con el programa ImageJ.

El análisis Sholl se llevó a cabo de acuerdo con el método propuesto por (Langhammer et al., 2010). Este estudio semiautomatizado de la arborización dendrítica es realizado en tres etapas. Durante la primera etapa, se usaron las herramientas del plugin NeuronJ de ImageJ (NIH, Bethesda, MD) para definir las posiciones de todas las neuritas. Estos datos son exportados con NeuronJ en la forma de una serie de nodos con posiciones definidas en el plano x-y, donde los nodos pertenecientes al segmento de una neurita se unen por asociación.

Para la segunda etapa, se usó Bonfire, un script personalizado, en MATLAB (Mathworks) para convertir las cuerdas de los nodos a un formato SWC para su posterior manipulación. Después se usa el Programa NeuronStudio para unir las cuerdas simples de los nodos y transformarlas en estructuras ramificadas más complejas. Antes de proceder al último paso, se utiliza Bonfire nuevamente para verificar que no existan errores en la unión de los segmentos. Estos dos primeros pasos determinan la estructura del árbol dendrítico de cada célula bidimensionalmente.

En la tercera y última etapa se hizo uso nuevamente de un componente de Bonfire para procesar la identificación y extracción de las siguientes medidas: número de dendritas primarias, secundarias y terciarias; número de puntos de ramificación por célula, número de puntos terminales por célula, y análisis Sholl realizado con un intervalo de 3 μ m entre anillos. El número de intersecciones es graficado como una

función de distancia radial desde el soma para dar una representación cuantitativa de la variación espacial de dendritas.

Se tomaron los resultados del análisis Sholl Inside-Out (I/O) (Fig. 7), que es el análisis convencional en el cual las dendritas provenientes del soma se denominan primarias, las que se ramifican de éstas son secundarias, las que derivan de las anteriores son terciarias y así sucesivamente. Las dendritas clasificadas como terciarias o de un orden mayor son agrupadas (O'Neill et al., 2015).

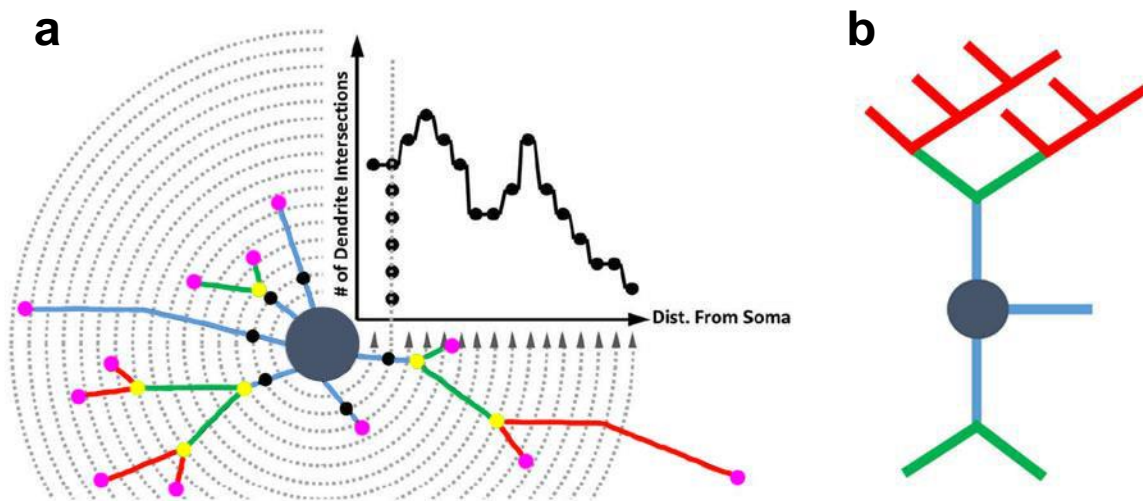


Fig. 7. Representación del análisis de Sholl. (a) Esquema del análisis sholl, se realiza un conteo de las intersecciones (puntos negros), de los puntos de ramificación (puntos amarillos) y de terminación (puntos magenta). **(b)** Análisis tipo Inside-Out (I/O). Las dendritas primarias (azul) nacen del soma, las secundarias (verde) se derivan de las primarias, y las terciarias (+) (rojo) son las ramificaciones subsecuentes. *Modificado de Langhammer et al. (2010) y O'Neill et al. (2015).

7.6 Análisis Estadístico

Los resultados fueron evaluados a través del programa GraphPad Prism 6.0 y analizados estadísticamente mediante la prueba t de Student no pareada. Los resultados fueron expresados en promedios \pm error estándar y se consideraron significativos aquellos con valores de $p \leq 0.05$.

8. Resultados

Para estudiar los posibles cambios en la complejidad del árbol dendrítico de las neuronas piramidales de la capa II/III de la CPF de los ratones con fenotipo autista C58/J, se llevó a cabo un análisis de Sholl a partir de la tinción de la morfología neuronal mediante la técnica de Golgi-Cox (Fig. 8).

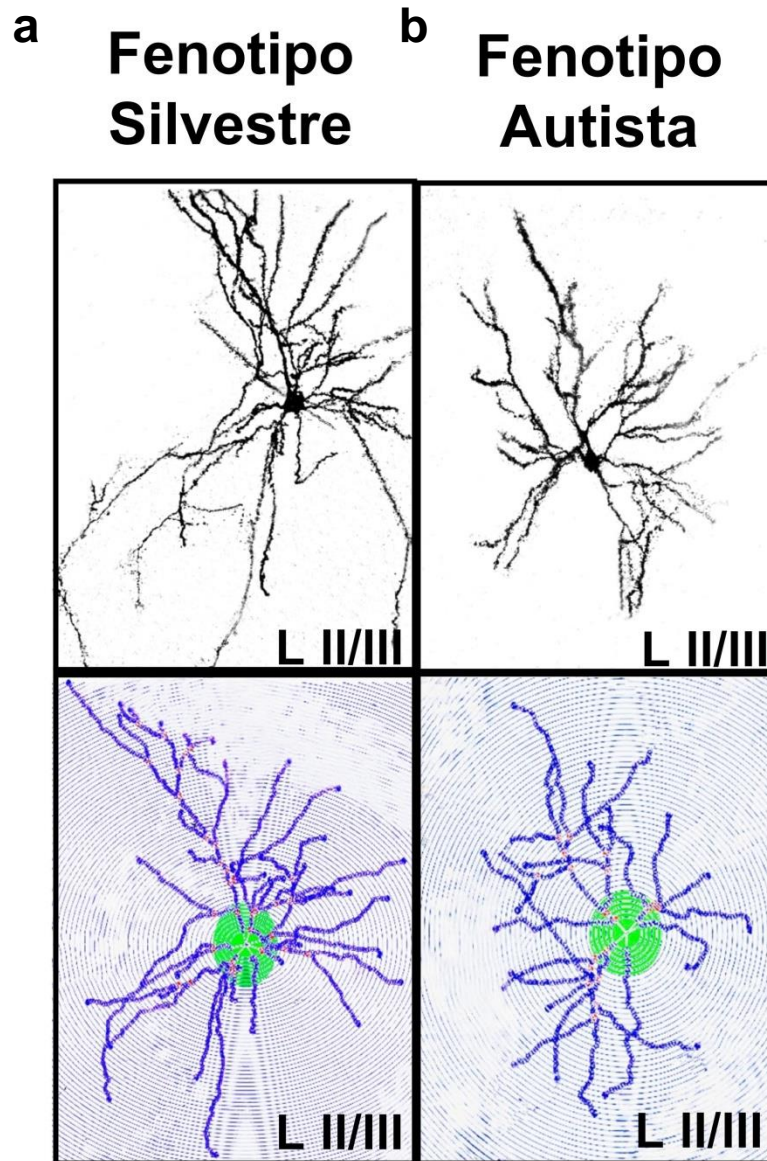


Fig. 8. Morfología de las neuronas piramidales de la capa II/III de la CPF. Imágenes representativas de neuronas piramidales de la cepa silvestre (a) y de fenotipo autista (b) respectivamente. Panel superior: Tinción Golgi-Cox, Panel Inferior: Análisis Sholl.

Interesantemente, se observó que el árbol dendrítico de las neuronas piramidales de la cepa con fenotipo autista era de menor complejidad en comparación con la cepa silvestre (WT) (Fig. 8).

Dentro de las características del árbol dendrítico que fueron analizadas por el método Sholl I/O, se incluyeron: el orden (primarias, secundarias y terciarias o de orden mayor (+)), número y longitud de dendritas, así como el número de ramificaciones a diferentes distancias del soma neuronal.

8.1 Número de procesos dendríticos

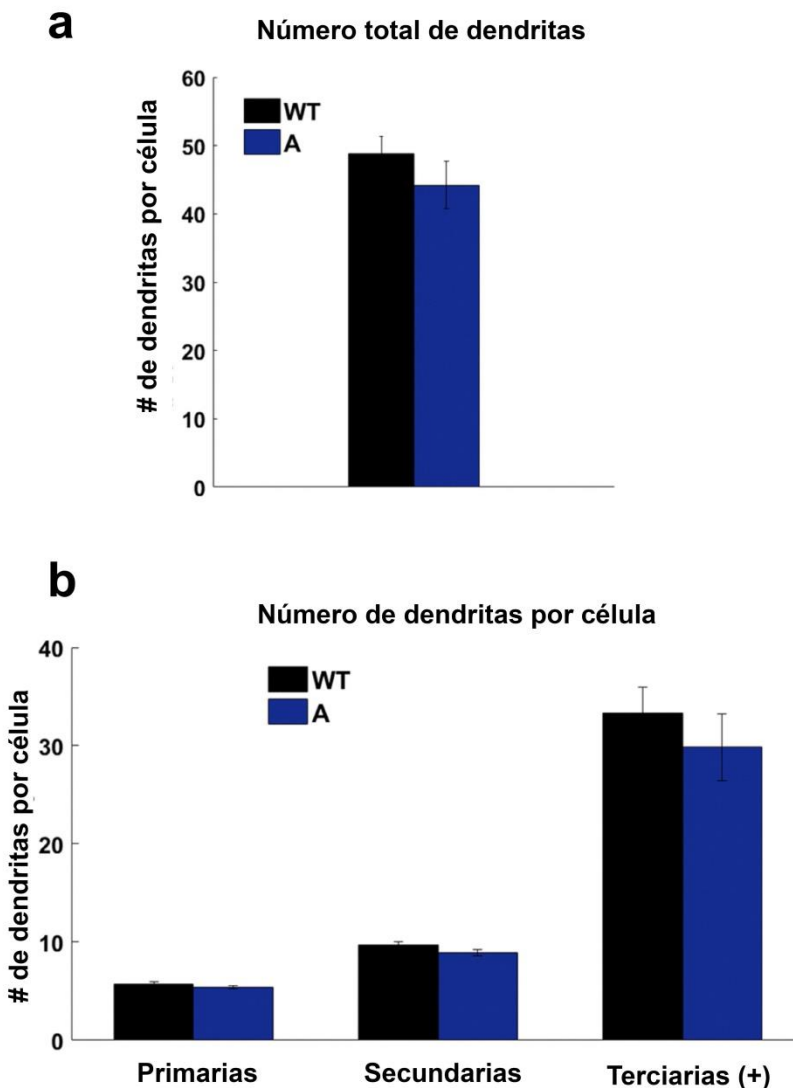


Fig. 9. Número de dendritas de las neuronas piramidales de la capa II/III de la CPF. Cepa silvestre (WT) y cepa con fenotipo autista (A). (a) Número de dendritas totales por neurona en las cepas WT y A. (b) Número de dendritas primarias, secundarias y terciarias (+) por neurona en las cepas WT y A. Los resultados se expresan como media \pm EE, n=40. Prueba de t . $p < 0.05$.

El número total de dendritas por neurona no fue significativamente diferente al comparar ambos fenotipos (Fig. 9a), tampoco se observaron cambios en el número de procesos dendríticos de acuerdo a su clasificación por orden primario, secundario o terciario (+) (Fig. 9b).

8.2 Complejidad del árbol dendrítico

Al analizar el número de intersecciones de los procesos dendríticos por orden (primario, secundario o terciario) a diferentes distancias del soma neuronal, se encontraron diferencias dependientes de su orden y localización (Fig. 10).

El análisis Sholl de los procesos dendríticos totales (Fig. 10a) muestra un número menor de intersecciones dendríticas ubicadas en una distancia de 11 a 50 μm a partir del soma neuronal en la cepa con fenotipo autista (A) en comparación con la silvestre (WT) ($p < 0.05$) (Fig. 10b).

Al determinar la complejidad de las dendritas clasificadas de acuerdo a su orden, en la cepa con fenotipo autista se observó un número menor de intersecciones en las dendritas primarias (Fig. 10c) y secundarias (Fig. 10e) en una distancia de 11 a 30 μm (Fig. 10d) y 31 a 50 μm (Fig. 10f) a partir del soma, respectivamente ($p < 0.05$). No se encontraron cambios en las intersecciones de las dendritas de orden terciario (+) al comparar ambos fenotipos (Fig. 10g, h).

8.3 Longitud de los procesos dendríticos

Al analizar la longitud promedio de las dendritas de acuerdo a su orden, se observó que en la cepa con fenotipo autista, la longitud de las dendritas primarias era menor que en comparación con la cepa silvestre ($p < 0.05$) (Fig. 11a). La longitud de los procesos secundarios y terciarios (+) no fue distinta al comparar ambas cepas (Fig. 11a).

Adicionalmente, se determinó la longitud total del árbol dendrítico realizando una suma de la longitud de todos los procesos individuales por neurona. El árbol dendrítico de la cepa con fenotipo autista mostró una menor longitud en comparación con la cepa silvestre ($p < 0.05$) (Fig. 11b).

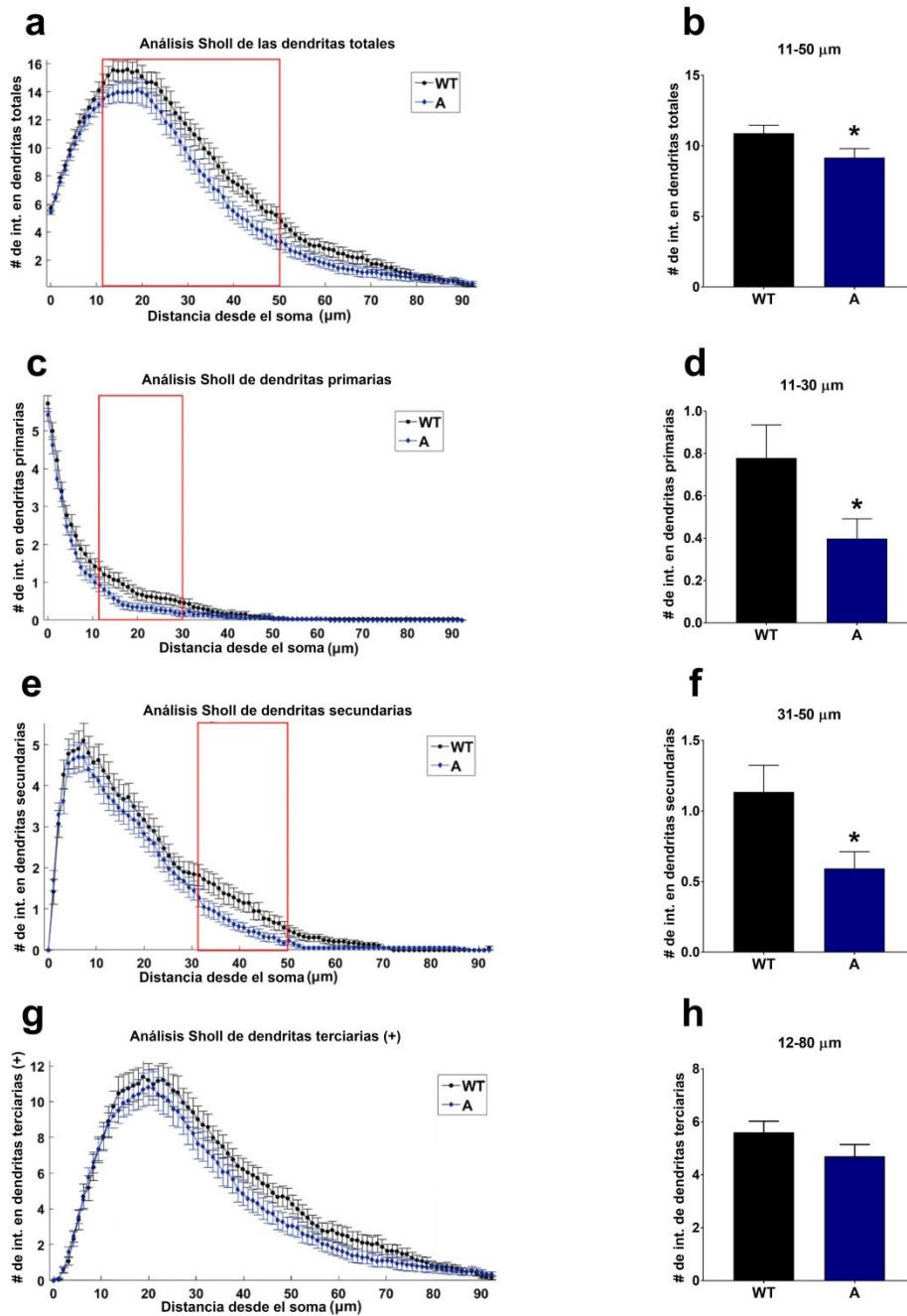
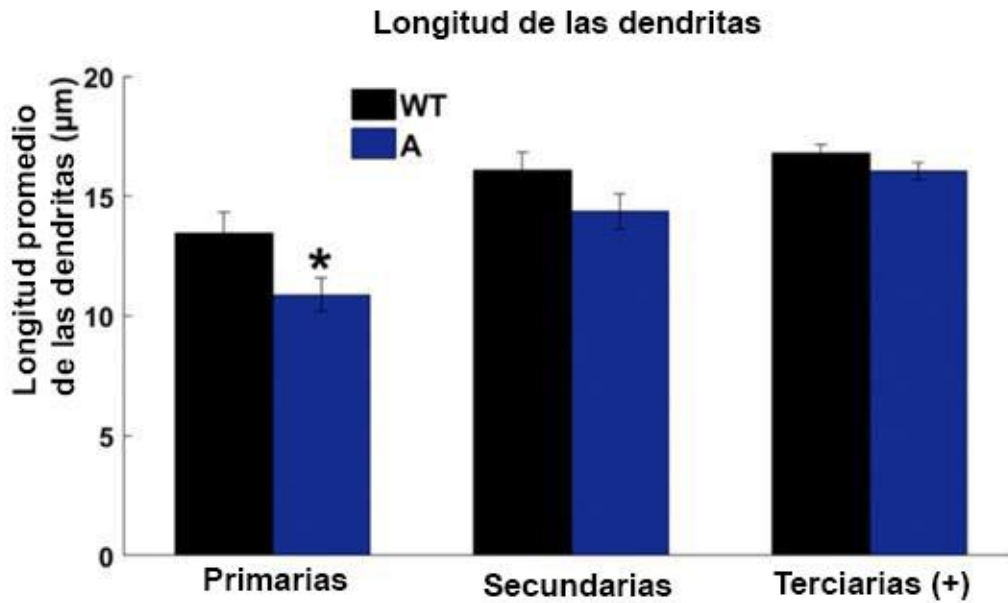


Fig. 10. Complejidad de las dendritas de las neuronas piramidales de la capa II/III de la CPF. Cepa silvestre (WT) y cepa con fenotipo autista (A). Análisis Sholl de las dendritas totales (**a**), primarias (**c**), secundarias (**e**) y terciarias (+) (**g**) de las neuronas de las cepas WT y A. Los recuadros en rojo señalan una diferencia en las intersecciones dendríticas entre ambas cepas. Número de intersecciones en dendritas totales de 11-50 μm (**b**), primarias de 11-30 μm (**d**), secundarias de 31-50 μm (**f**), y terciarias (+) de 12-80 μm (**h**), en las cepas WT y A obtenido a partir del análisis Sholl. Los resultados se expresan como media \pm EE, n=40. Prueba de *t*. * $p < 0.05$ vs WT.

a



b

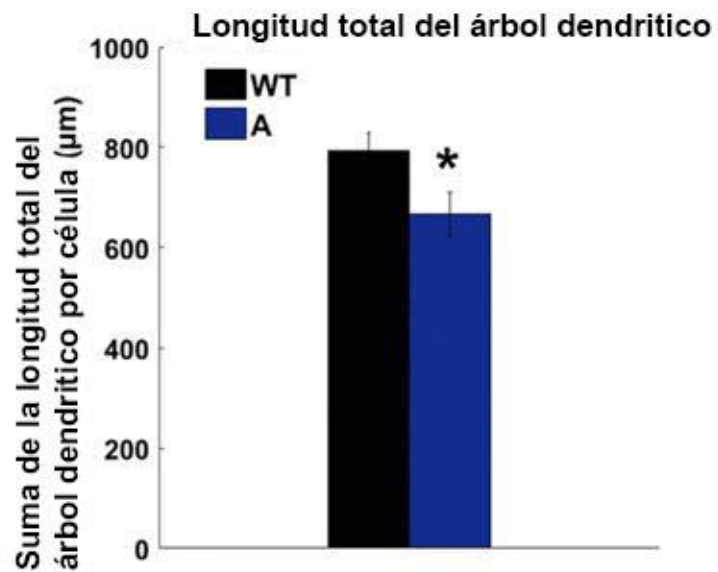


Fig. 11. Longitud de las dendritas de las neuronas piramidales de la capa II/III de la CPF. Cepa silvestre (WT) y con fenotipo autista (A). **(a)** Longitud de las dendritas primarias, secundarias y terciarias (+) de las neuronas de las cepas WT y A. **(b)** Longitud total del árbol dendrítico por neurona en las cepas WT y A. Los resultados se expresan como media \pm EE, n=40. Prueba de t. * $p < 0.05$ vs WT.

9. Discusión

La arborización dendrítica y su complejidad son importantes para procesos básicos como la comunicación neuronal y la plasticidad sináptica.

Previamente, se encontró que los ratones C58/J con fenotipo autista presentan disminución en el contenido de Tau de 60 kDa y MAP2A en CPF en comparación con la cepa C57 BL/6 con fenotipo silvestre (Barón-Mendoza et al., 2018). Se sabe que MAP2A es necesaria para la elongación de dendritas (Harada, Teng, Takei, Oguchi, & Hirokawa, 2002), por lo que se esperaría que la cepa C58/J presente cambios en las proyecciones dendríticas. Estas diferencias, a su vez, podrían estar relacionados con su atipia conductual previamente reportada (Blick et al., 2015; Moy et al., 2006, 2008, 2014; Muehlmann et al., 2012; Ryan et al., 2010).

Esta investigación se centró en el estudio de la CPF pues se encuentra implicada en varios procesos cognitivos como memoria de trabajo, toma de decisiones, conducta dirigida a metas y conducta social (Bicks, Koike, Akbarian, & Morishita, 2015); y muchos estudios han encontrado cambios de la neurobiología de ésta área en pacientes con TEA así como en modelos animales de autismo (Ajram et al., 2017; Barnea-Goraly et al., 2004; Broek, Guest, Rahmoune, & Bahn, 2014; Brumback et al., 2017; Carper & Courchesne, 2005; Casanova et al., 2006; Courchesne et al., 2001; Courchesne et al., 2011; Hutsler & Zhang, 2010; Monk et al., 2009; Morgan et al., 2010; Stoner et al., 2014; Zilbovicius et al., 1995).

Entre los cambios morfológicos de las neuronas en pacientes con TEA, se ha reportado un aumento en la densidad de las espinas dendríticas en las neuronas piramidales de las capas II/III de la CPF (Hutsler & Zhang, 2010). También se sabe que existe un incremento en el número de neuronas en el lóbulo frontal en personas con TEA durante las primeras etapas del desarrollo (Courchesne et al., 2011). No obstante pocos son los estudios centrados en conocer la morfología y complejidad del árbol dendrítico en éstas mismas neuronas. Estos estudios podrían proporcionar información sobre cambios en la comunicación de la CPF con otras áreas cerebrales.

La primera hipótesis fue rechazada, pues no se encontraron diferencias significativas en el número total de dendritas por neurona, ni de acuerdo con su clasificación por orden primario, secundario o terciario (+). Sin embargo, se observa una tendencia (Fig. 9), por lo que no se descarta que al incrementar el número de sujetos, exista una diferencia significativa.

Se acepta la segunda hipótesis, ya que se encontraron diferencias en las ramificaciones dendríticas dependientes de su orden y distancia con respecto al soma. El análisis de los procesos dendríticos totales reveló un menor número de ramificaciones en una distancia de 11-50 μm en el grupo con fenotipo autista. Del mismo modo, al clasificar las dendritas por orden, se observó un menor número de ramificaciones en los procesos primarios (11-30 μm) y secundarios (31-50 μm).

Asimismo, la longitud de los procesos dendríticos primarios fue menor en comparación con el grupo WT. Al realizar una suma de los procesos dendríticos de la longitud de todos los procesos individuales por neurona, se encontró que la longitud total del árbol dendrítico de la cepa con fenotipo autista era menor al compararla con la cepa con fenotipo silvestre. Por lo tanto, la tercera hipótesis también es aceptada.

Al ser más cortos los procesos de orden primario y secundario, las aferencias que deberían llegar a éstas dendritas, podrían estar siendo recibidas por dendritas de orden terciario (+). Hutsler & Zhang (2010), observaron que el número de espinas dendríticas aumenta conforme incrementa la distancia respecto al soma en las neuronas de la capa II de la CPF. Esto podría deberse a un mecanismo de compensación, pues ahora las dendritas más distales reciben información de un mayor número de estructuras. Lo anterior podría significar un cambio en la eficiencia sináptica de ésta área pues tanto la ubicación como la morfología de los sitios sinápticos se encuentran alterados.

Se sabe que las dendritas de las neuronas piramidales en la capa II/III de la CPF se extienden a través de las capas I, II y III reciben aferencias excitatorias de distintas regiones cerebrales como la línea media del tálamo (MD), la CPF contralateral (cPFC), la amígdala basolateral (BLA) y el hipocampo ventral (VH) (Little & Carter, 2012). Se ha propuesto que la comunicación entre estas áreas forma un circuito de aprendizaje para

las conductas dirigidas a metas (Schoenbaum, Chiba, & Gallagher, 1998; Winstanley, Theobald, Cardinal, & Robbins, 2004).

Específicamente la BLA y la cCPF proyectan a las dendritas que se extienden en la capa II/III de la corteza prefrontal (Little & Carter, 2012). Esto quiere decir que sus aferencias llegan a las dendritas más cercanas al soma, específicamente a las primarias y parte de las secundarias. Al encontrarse alteraciones en las ramificaciones de dendritas primarias y secundarias de la cepa C58/J se propone que la comunicación entre estas áreas presenta anomalías.

La BLA es un núcleo de la amígdala que ha sido relacionada con el aprendizaje del miedo y la extinción (Sierra-Mercado, Padilla-Coreano, & Quirk, 2011). Está implicada en el procesamiento de estímulos emocionalmente significativos, aprendizaje asociativo, la formación de expectativas y la toma de decisiones (Schoenbaum et al., 1998; Winstanley et al., 2004). La plasticidad neuronal de la BLA codifica el componente emocional de memorias formadas durante el condicionamiento al miedo e interviene en cambios plásticos de regiones aferentes (Fanselow & LeDoux, 1999). Se ha reportado que la lesión en esta área está relacionada con deficiencias en la consolidación y con conductas impulsivas (Winstanley et al., 2004).

La comunicación de la CPF con la cCPF está implicada en funciones cognitivas de alto orden como atención, memoria, lenguaje, control motor, entre otros (Bugg, 2014; Friedman & Miyake, 2017; Fuster, 2015; Kandel et al., 2013; Portellano, 2005; Stuss, 2011). Esta conectividad lateral permite la asociación intraprefrontal y otras interacciones como la inhibición lateral, y son extremadamente importantes para la formación de redes cognitivas (Fuster, 2015).

La CPF es una corteza asociativa que se encarga de integrar y organizar la información relevante de estructuras aferentes. También se encarga de hacer una representación de los eventos en curso y de las expectativas sobre la consecuencia de los actos (Schoenbaum et al., 1998). Las sinapsis glutamatérgicas de tipo NMDA de la CPF han sido identificadas como raíz de la plasticidad cortical durante la formación de memorias asociativas (Fuster, 2015).

Estos resultados en conjunto podrían indicar una alteración en la comunicación neuronal en esta cepa. Por lo anterior, se propone que los cambios en la morfología y complejidad del citoesqueleto presentados en la CPF de la cepa C58/J podrían devenir en anomalías de las redes cognitivas involucradas en aprendizaje asociativo y conducta dirigida a metas. Lo que podría explicar el pobre desempeño de estos ratones en pruebas conductuales como el laberinto de T, el laberinto de Barnes, el laberinto acuático de Morris y el tablero de agujeros (Blick et al., 2015; Moy et al., 2008; Muehlmann et al., 2012; Ryan et al., 2010).

10. Conclusiones

La cepa con fenotipo autista C58/J presenta una menor complejidad de los procesos dendríticos totales a una distancia de 11 a 50 μm del soma, así como un menor número de ramificaciones en las dendritas primarias y secundarias, de 11 a 30 y 31 a 50 μm respectivamente, en comparación con la cepa con fenotipo silvestre C57 BL/6.

La cepa C58/J presenta menor longitud de las dendritas primarias que la cepa silvestre.

La longitud total del árbol dendrítico de la cepa con fenotipo autista es menor en comparación con la cepa con fenotipo silvestre.

11. Perspectivas

- Comprobar si los resultados obtenidos en esta investigación se mantienen al incrementar el número de sujetos.
- Realizar pruebas conductuales que nos permitan correlacionar con mayor claridad nuestros hallazgos con el comportamiento de nuestro modelo animal.
- Evaluar si existen alteraciones en la densidad y forma de las espinas dendríticas de la CPF de la cepa C58/J.
- Determinar si existen anomalías en otras áreas cerebrales asociadas al TEA.
- Analizar estas alteraciones cerebrales en otras cepas con fenotipo autista y con genotipo asociado al autismo.

11. Referencias

- Adegbola, A., Gao, H., Sommer, S., & Browning, M. (2008). A novel mutation in JARID1C/SMCX in a patient with autism spectrum disorder (ASD). *American Journal of Medical Genetics Part A*, 146A(4), 505–511. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32142>
- Ajram, L. A., Horder, J., Mendez, M. A., Galanopoulos, A., Brennan, L. P., Wichers, R. H., ... McAlonan, G. M. (2017). Shifting brain inhibitory balance and connectivity of the prefrontal cortex of adults with autism spectrum disorder. *Translational Psychiatry*, 7(5), e1137. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.104>
- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, Peter. (2008). *Biology of the Cell* (5th Edition). Garland Science.
- Allen-Brady, K., Cannon, D., Robison, R., McMahon, W. M., & Coon, H. (2010). A unified theory of autism revisited: Linkage evidence points to chromosome X using a high-risk subset of AGRE families. *Autism Research*, 3(2), 47–52. <https://doi.org/10.1002/aur.119>
- Alonso, J. R. (1994). *Los métodos de Golgi* (1. ed). Salamanca, España: Ediciones Universidad de Salamanca.
- Amaral, D. G., & Price, J. L. (1984). Amygdalo-cortical projections in the monkey (*Macaca fascicularis*). *Journal of Comparative Neurology*, 230(4), 465–496. <https://doi.org/10.1002/cne.902300402>
- Amaral, David G., Schumann, C. M., & Nordahl, C. W. (2008). Neuroanatomy of autism. *Trends in Neurosciences*, 31(3), 137–145. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.12.005>
- American Psychiatric Association (Ed.). (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (5th ed). Washington, D.C: American Psychiatric Association.
- American Veterinary Medical Association. (2013). *AVMA guidelines for the euthanasia of animals: 2013 edition*. Recuperado de <https://www.avma.org/KB/Policies/Documents/euthanasia.pdf>
- Argyropoulos, A., Gilby, K. L., & Hill-Yardin, E. L. (2013). Studying Autism in Rodent Models: Reconciling Endophenotypes with Comorbidities. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00417>
- Arnold, A. P. (2009). Mouse Models for Evaluating Sex Chromosome Effects that Cause Sex Differences in Non-Gonadal Tissues. *Journal of Neuroendocrinology*, 21(4), 377–386. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2009.01831.x>

- Arnold, A. P., & Chen, X. (2009). What does the “four core genotypes” mouse model tell us about sex differences in the brain and other tissues? *Frontiers in Neuroendocrinology*, *30*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2008.11.001>
- Aziz, A., Harrop, S. P., & Bishop, N. E. (2011). DIA1R Is an X-Linked Gene Related to Deleted In Autism-1. *PLOS ONE*, *6*(1), e14534. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014534>
- Bachevalier, J., Meunier, M., Lu, M. X., & Ungerleider, L. G. (1997). Thalamic and temporal cortex input to medial prefrontal cortex in rhesus monkeys: *Experimental Brain Research*, *115*(3), 430–444. <https://doi.org/10.1007/PL00005713>
- Bakos, J., Bacova, Z., Grant, S. G., Castejon, A. M., & Ostatnikova, D. (2015). Are Molecules Involved in Neuritogenesis and Axon Guidance Related to Autism Pathogenesis? *NeuroMolecular Medicine*, *17*(3), 297–304. <https://doi.org/10.1007/s12017-015-8357-7>
- Barbas, H., & de Olmos, J. (1990). Projections from the amygdala to basoventral and mediodorsal prefrontal regions in the rhesus monkey. *Journal of Comparative Neurology*, *300*(4), 549–571. <https://doi.org/10.1002/cne.903000409>
- Barbas, H., & Mesulam, M.-M. (1981). Organization of afferent input to subdivisions of area 8 in the rhesus monkey. *Journal of Comparative Neurology*, *200*(3), 407–431. <https://doi.org/10.1002/cne.902000309>
- Barbas, Helen, Zikopoulos, B., & Timbie, C. (2011). Sensory Pathways and Emotional Context for Action in Primate Prefrontal Cortex. *Biological Psychiatry*, *69*(12), 1133–1139. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.08.008>
- Barnea-Goraly, N., Kwon, H., Menon, V., Eliez, S., Lotspeich, L., & Reiss, A. L. (2004). White matter structure in autism: preliminary evidence from diffusion tensor imaging. *Biological Psychiatry*, *55*(3), 323–326. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.10.022>
- Barón-Mendoza, I., García, O., Calvo-Ochoa, E., Rebollar-García, J. O., Garzón-Cortés, D., Haro, R., & González-Arenas, A. (2018). Alterations in neuronal cytoskeletal and astrocytic proteins content in the brain of the autistic-like mouse strain C58/J. *Neuroscience Letters*, *682*, 32–38. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.06.004>
- Benevento, L. A., & Fallon, J. H. (1975). The projection of occipital cortex to orbital cortex in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Experimental Neurology*, *46*(2), 402–408. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(75\)90144-2](https://doi.org/10.1016/0014-4886(75)90144-2)

- Bettcher, B. M., Mungas, D., Patel, N., Eloffson, J., Dutt, S., Wynn, M., ... Kramer, J. H. (2016). Neuroanatomical substrates of executive functions: Beyond prefrontal structures. *Neuropsychologia*, 85, 100–109. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.03.001>
- Bhat, S. S., Ladd, S., Grass, F., Spence, J. E., Brasington, C. K., Simensen, R. J., ... Srivastava, A. K. (2008). Disruption of the IL1RAPL1 gene associated with a pericentromeric inversion of the X chromosome in a patient with mental retardation and autism [4]. *Clinical Genetics*, 73(1), 94–96. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2007.00920.x>
- Bicks, L. K., Koike, H., Akbarian, S., & Morishita, H. (2015). Prefrontal Cortex and Social Cognition in Mouse and Man. *Frontiers in Psychology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01805>
- Billingsley, M. L., & Kincaid, R. L. (1997). Regulated phosphorylation and dephosphorylation of tau protein: effects on microtubule interaction, intracellular trafficking and neurodegeneration. *Biochemical Journal*, 323(3), 577–591. <https://doi.org/10.1042/bj3230577>
- Bishop, Dorothy V M, Jacobs, P. A., Lachlan, K., Wellesley, D., Barnicoat, A., Boyd, P. A., ... Scerif, G. (2011). Autism, language and communication in children with sex chromosome trisomies. *Archives of Disease in Childhood*, 96(10), 954. <https://doi.org/10.1136/adc.2009.179747>
- Bishop, D.V.M, Canning, E., Elgar, K., Morris, E., Jacobs, P. ., & Skuse, D. . (2000). Distinctive patterns of memory function in subgroups of females with Turner syndrome: evidence for imprinted loci on the X-chromosome affecting neurodevelopment. *Neuropsychologia*, 38(5), 712–721. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(99\)00118-9](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(99)00118-9)
- Blick, M. G., Puchalski, B. H., Bolanos, V. J., Wolfe, K. M., Green, M. C., & Ryan, B. C. (2015). Novel object exploration in the C58/J mouse model of autistic-like behavior. *Behavioural Brain Research*, 282, 54–60. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.12.030>
- Bourgeron, T. (2015). From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(9), 551–563. <https://doi.org/10.1038/nrn3992>
- Bowler, D., Gaigg, S., & Lind, S. (2011). Memory in autism: Binding, self and brain. En *Researching the Autism Spectrum: Contemporary Perspectives* (pp. 316–346). <https://doi.org/10.1017/CBO9780511973918.013>

- Broek, J. A., Guest, P. C., Rahmoune, H., & Bahn, S. (2014). Proteomic analysis of post mortem brain tissue from autism patients: evidence for opposite changes in prefrontal cortex and cerebellum in synaptic connectivity-related proteins. *Molecular Autism*, 5(1), 41. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-5-41>
- Bruining, H., Swaab, H., Kas, M., & van Engeland, H. (2009). Psychiatric Characteristics in a Self-Selected Sample of Boys With Klinefelter Syndrome. *Pediatrics*, 123(5), e865. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1954>
- Brumback, A. C., Ellwood, I. T., Kjaerby, C., Iafrafi, J., Robinson, S., Lee, A. T., ... Sohal, V. S. (2017). Identifying specific prefrontal neurons that contribute to autism-associated abnormalities in physiology and social behavior. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.213>
- Bugg, J. M. (2014). Evidence for the sparing of reactive cognitive control with age. *Psychology and Aging*, 29(1), 115–127. <https://doi.org/10.1037/a0035270>
- Carmichael, S. T., & Price, J. L. (1995). Limbic connections of the orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys. *The Journal of Comparative Neurology*, 363(4), 615–641. <https://doi.org/10.1002/cne.903630408>
- Carper, R. A., & Courchesne, E. (2005). Localized enlargement of the frontal cortex in early autism. *Biological Psychiatry*, 57(2), 126–133. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.005>
- Carrel, L., Park, C., Tyekucheva, S., Dunn, J., Chiaromonte, F., & Makova, K. D. (2006). Genomic Environment Predicts Expression Patterns on the Human Inactive X Chromosome. *PLoS Genetics*, 2(9), e151. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0020151>
- Casanova, M. F., van Kooten, I. A. J., Switala, A. E., van Engeland, H., Heinsen, H., Steinbusch, H. W. M., ... Schmitz, C. (2006). Minicolumnar abnormalities in autism. *Acta Neuropathologica*, 112(3), 287–303. <https://doi.org/10.1007/s00401-006-0085-5>
- Cavada, C., Compañy, T., Tejedor, J., Cruz-Rizzolo, R. J., & Reinoso-Suárez, F. (2000). The Anatomical Connections of the Macaque Monkey Orbitofrontal Cortex. A Review. *Cerebral Cortex*, 10(3), 220–242. <https://doi.org/10.1093/cercor/10.3.220>
- Cavada, C., & Reinoso-Suárez, F. (1985). Topographical organization of the cortical afferent connections of the prefrontal cortex in the cat. *Journal of Comparative Neurology*, 242(3), 293–324. <https://doi.org/10.1002/cne.902420302>

- Chen, S.-F., Chien, Y.-L., Wu, C.-T., Shang, C.-Y., Wu, Y.-Y., & Gau, S. S. (2016). Deficits in executive functions among youths with autism spectrum disorders: an age-stratified analysis. *Psychological Medicine*, 46(08), 1625–1638. <https://doi.org/10.1017/S0033291715002238>
- Chocholska, S., Rossier, E., Barbi, G., & Kehrer-Sawatzki, H. (2006). Molecular cytogenetic analysis of a familial interstitial deletion Xp22.2-22.3 with a highly variable phenotype in female carriers. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 140A(6), 604–610. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31145>
- Chung, R.-H., Ma, D., Wang, K., Hedges, D. J., Jaworski, J. M., Gilbert, J. R., ... Martin, E. R. (2011). An X chromosome-wide association study in autism families identifies TBL1X as a novel autism spectrum disorder candidate gene in males. *Molecular Autism*, 2(1), 18. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-2-18>
- Clement, J. P., Aceti, M., Creson, T. K., Ozkan, E. D., Shi, Y., Reish, N. J., ... Rumbaugh, G. (2012). Pathogenic SYNGAP1 Mutations Impair Cognitive Development by Disrupting Maturation of Dendritic Spine Synapses. *Cell*, 151(4), 709–723. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.08.045>
- Cohen, I., Liu, X., Lewis, M., Chudley, A., Forster-Gibson, C., Gonzalez, M., ... Holden, J. (2011). Autism severity is associated with child and maternal MAOA genotypes. *Clinical Genetics*, 79(4), 355–362. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2010.01471.x>
- Correia, C., Sequeira, A. F., Almeida, J., Gallagher, L., Oliveira, G., & Vicente, A. M. (2010). Increased BDNF levels and association with the NTRK2 gene suggest a disruption of BDNF/TRKB signaling in autism. *Abstracts to the 18th Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience, 6-9 June 2010, Estoril, Portugal*, 28(8), 713. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2010.07.206>
- Courchesne, E., Karns, C. M., Davis, H. R., Ziccardi, R., Carper, R. A., Tigue, Z. D., ... Courchesne, R. Y. (2001). Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: An MRI study. *Neurology*, 57(2), 245–254. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.2.245>
- Courchesne, Eric, Mouton, P. R., Calhoun, M. E., Semendeferi, K., Ahrens-Barbeau, C., Hallet, M. J., ... Pierce, K. (2011). Neuron Number and Size in Prefrontal Cortex of Children With Autism. *JAMA*, 306(18), 2001. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1638>
- Courchesne, Eric, & Pierce, K. (2005). Why the frontal cortex in autism might be talking only to itself: local over-connectivity but long-distance disconnection. *Current Opinion in Neurobiology*, 15(2), 225–230. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.03.001>

- Creswell, C. S., & Skuse, D. H. (1999). Autism in association with Turner syndrome: Genetic implications for male vulnerability to pervasive developmental disorders. *Neurocase*, 5(6), 511–518. <https://doi.org/10.1080/13554799908402746>
- Daoud, H., Bonnet-Brilhault, F., Védrine, S., Demattéi, M.-V., Vourc'h, P., Bayou, N., ... Briault, S. (2009). Autism and Nonsyndromic Mental Retardation Associated with a De Novo Mutation in the NLGN4X Gene Promoter Causing an Increased Expression Level. *Autism: Molecular Genetics and Neurodevelopment*, 66(10), 906–910. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.05.008>
- De Vito, J. L., & Smith, O. A. (1964). Subcortical projections of the prefrontal lobe of the monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 123(3), 413–423. <https://doi.org/10.1002/cne.901230308>
- DiCicco-Bloom, E., Lord, C., Zwaigenbaum, L., Courchesne, E., Dager, S. R., Schmitz, C., ... Young, L. J. (2006). The Developmental Neurobiology of Autism Spectrum Disorder. *Journal of Neuroscience*, 26(26), 6897–6906. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1712-06.2006>
- Dowell, L. R., Mahone, E. M., & Mostofsky, S. H. (2009). Associations of postural knowledge and basic motor skill with dyspraxia in autism: Implication for abnormalities in distributed connectivity and motor learning. *Neuropsychology*, 23(5), 563–570. <https://doi.org/10.1037/a0015640>
- Eissa, N., Al-Houqani, M., Sadeq, A., Ojha, S. K., Sasse, A., & Sadek, B. (2018). Current Enlightenment About Etiology and Pharmacological Treatment of Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00304>
- Ellegood, J., & Crawley, J. N. (2015). Behavioral and Neuroanatomical Phenotypes in Mouse Models of Autism. *Neurotherapeutics*, 12(3), 521–533. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0360-z>
- Fanselow, M. S., & LeDoux, J. E. (1999). Why We Think Plasticity Underlying Pavlovian Fear Conditioning Occurs in the Basolateral Amygdala. *Neuron*, 23(2), 229–232. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80775-8](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80775-8)
- Fombonne, E., Marcin, C., Manero, A. C., Bruno, R., Diaz, C., Villalobos, M., ... Nealy, B. (2016). Prevalence of Autism Spectrum Disorders in Guanajuato, Mexico: The Leon survey. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 46(5), 1669–1685. <https://doi.org/10.1007/s10803-016-2696-6>
- Fregozo, C. S., & Pérez Vega, M. I. (2012). Participación de las proteínas de unión a la actina y vías de señalización asociadas a la formación y mantenimiento de las espinas dendríticas. *Neurología*, 27(7), 421–431. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.10.005>

- Friedman, N. P., & Miyake, A. (2017). Unity and diversity of executive functions: Individual differences as a window on cognitive structure. *Cortex*, 86, 186–204. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.04.023>
- Fuster, J. (2015). *The Prefrontal Cortex* (5th Edition). Academic Press.
- Geerts, M., Steyaert, J., & Fryns, J. P. (2003). The XYY syndrome: A follow-up study on 38 boys. *Genetic Counseling*, 14(3), 267–279.
- Geier, D. A., & Geier, M. R. (2006). A Clinical and Laboratory Evaluation of Methionine Cycle-Transsulfuration and Androgen Pathway Markers in Children with Autistic Disorders. *Hormone Research in Paediatrics*, 66(4), 182–188. <https://doi.org/10.1159/000094467>
- Geschwind, D. H. (2011). Genetics of autism spectrum disorders. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(9), 409–416. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.07.003>
- Geschwind, D. H., Boone, K. B., Miller, B. L., & Swerdloff, R. S. (2000). Neurobehavioral phenotype of Klinefelter syndrome. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 6(2), 107–116. [https://doi.org/10.1002/1098-2779\(2000\)6:2<107::AID-MRDD4>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/1098-2779(2000)6:2<107::AID-MRDD4>3.0.CO;2-2)
- Glaser, E. M., & Van der Loos, H. (1981). Analysis of thick brain sections by obverse—Reverse computer microscopy: Application of a new, high clarity Golgi—Nissl stain. *Journal of Neuroscience Methods*, 4(2), 117–125. [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(81\)90045-5](https://doi.org/10.1016/0165-0270(81)90045-5)
- Glessner, J. T., Wang, K., Cai, G., Korvatska, O., Kim, C. E., Wood, S., ... Hakonarson, H. (2009). Autism genome-wide copy number variation reveals ubiquitin and neuronal genes. *Nature*, 459, 569.
- Goedert, M., Crowther, R. A., & Garner, C. C. (1991). Molecular characterization of microtubule-associated proteins tau and map2. *Trends in Neurosciences*, 14(5), 193–199. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(91\)90105-4](https://doi.org/10.1016/0166-2236(91)90105-4)
- Hadsell, D. L., Wei, J., Olea, W., Hadsell, L. A., Renwick, A., Thomson, P. C., ... Williamson, P. (2012). In silico QTL mapping of maternal nurturing ability with the mouse diversity panel. *Physiological Genomics*, 44(16), 787–798. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00159.2011>
- Hansberg-Pastor, V., González-Arenas, A., Piña-Medina, A. G., & Camacho-Arroyo, I. (2015). Sex Hormones Regulate Cytoskeletal Proteins Involved in Brain Plasticity. *Frontiers in Psychiatry*, 6. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2015.00165>

- Harada, A., Teng, J., Takei, Y., Oguchi, K., & Hirokawa, N. (2002). MAP2 is required for dendrite elongation, PKA anchoring in dendrites, and proper PKA signal transduction. *The Journal of Cell Biology*, *158*(3), 541–549. <https://doi.org/10.1083/jcb.200110134>
- Henningsson, S., Jonsson, L., Ljunggren, E., Westberg, L., Gillberg, C., Råstam, M., ... Melke, J. (2009). Possible association between the androgen receptor gene and autism spectrum disorder. *Psychoneuroendocrinology*, *34*(5), 752–761. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.12.007>
- Hertz-Picciotto, I., Croen, L. A., Hansen, R., Jones, C. R., van de Water, J., & Pessah, I. N. (2006). The CHARGE Study: An Epidemiologic Investigation of Genetic and Environmental Factors Contributing to Autism. *Environmental Health Perspectives*, *114*(7), 1119–1125. <https://doi.org/10.1289/ehp.8483>
- Hirsch, L. E., & Pringsheim, T. (2016). Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009043.pub3>
- Horwitz, B., Rumsey, J. M., Grady, C. L., & Rapoport, S. I. (1988). The Cerebral Metabolic Landscape in Autism: Intercorrelations of Regional Glucose Utilization. *Archives of Neurology*, *45*(7), 749. <https://doi.org/10.1001/archneur.1988.00520310055018>
- Huerta, M. F., Krubitzer, L. A., & Kaas, J. H. (1987). Frontal eye field as defined by intracortical microstimulation in squirrel monkeys, owl monkeys, and macaque monkeys II. cortical connections. *Journal of Comparative Neurology*, *265*(3), 332–361. <https://doi.org/10.1002/cne.902650304>
- Hutsler, J. J., & Zhang, H. (2010). Increased dendritic spine densities on cortical projection neurons in autism spectrum disorders. *Brain Research*, *1309*, 83–94. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.09.120>
- Hyams, J. S., & Lloyd, C. W. (1993). *Microtubules*. New York: Wiley-Liss.
- Ilinsky, I. A., Jouandet, M. L., & Goldman-Rakic, P. S. (1985). Organization of the nigrothalamocortical system in the rhesus monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, *236*(3), 315–330. <https://doi.org/10.1002/cne.902360304>
- Jacobson, S., Butters, N., & Tovsky, N. J. (1978). Afferent and efferent subcortical projections of behaviorally defined sectors of prefrontal granular cortex. *Brain Research*, *159*(2), 279–296. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(78\)90535-8](https://doi.org/10.1016/0006-8993(78)90535-8)
- Jacobson, S., & Trojanowski, J. Q. (1977). Prefrontal granular cortex of the rhesus monkey. I. Intrahemispheric cortical afferents. *Brain Research*, *132*(2), 209–233. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(77\)90417-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(77)90417-6)

- Joensuu, M., Lanoue, V., & Hotulainen, P. (2018). Dendritic spine actin cytoskeleton in autism spectrum disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 84, 362–381. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.08.023>
- Johnson, T. N., Rosvold, H. E., & Mishkin, M. (1968). Projections from behaviorally-defined sectors of the prefrontal cortex to the basal ganglia, septum, and diencephalon of the monkey. *Experimental Neurology*, 21(1), 20–34. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(68\)90030-7](https://doi.org/10.1016/0014-4886(68)90030-7)
- Jumah, F., Ghannam, M., Jaber, M., Adeeb, N., & Tubbs, R. S. (2016). Neuroanatomical variation in autism spectrum disorder: A comprehensive review: Neuroanatomical Variation in Autism Spectrum Disorder. *Clinical Anatomy*, 29(4), 454–465. <https://doi.org/10.1002/ca.22717>
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessel, T. M., & Hudspeth, A. J. (2013). *Principles of Neural Science* (5th Edition). McGraw-Hill.
- Kazdoba, T. M., Leach, P. T., Yang, M., Silverman, J. L., Solomon, M., & Crawley, J. N. (2015). Translational Mouse Models of Autism: Advancing Toward Pharmacological Therapeutics. En T. W. Robbins & B. J. Sahakian (Eds.), *Translational Neuropsychopharmacology* (Vol. 28, pp. 1–52). Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/7854_2015_5003
- Kelly, R. M., & Strick, P. L. (2004). *Macro-architecture of basal ganglia loops with the cerebral cortex: Use of rabies virus to reveal multisynaptic circuits* (Vol. 143). Recuperado de <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0344440897&partnerID=40&md5=e52edb5e4153aa6939bda270cdb4bdfd>
- Kemp, J. M., & Powell, T. P. S. (1971). The Connexions of the Striatum and Globus Pallidus: Synthesis and Speculation. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 262(845), 441–457. <https://doi.org/10.1098/rstb.1971.0106>
- Kent, L., Emerton, J., Bhadravathi, V., Weisblatt, E., Pasco, G., Willatt, L. R., ... Yates, J. R. W. (2008). X-linked ichthyosis (steroid sulfatase deficiency) is associated with increased risk of attention deficit hyperactivity disorder, autism and social communication deficits. *Journal of Medical Genetics*, 45(8), 519. <https://doi.org/10.1136/jmg.2008.057729>
- Kesler, S. R., Blasey, C. M., Brown, W. E., Yankowitz, J., Zeng, S. M., Bender, B. G., & Reiss, A. L. (2003). Effects of X-monosomy and X-linked imprinting on superior temporal gyrus morphology in Turner syndrome. *Biological Psychiatry*, 54(6), 636–646. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00289-0](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00289-0)

- Kessels, M. M., Schwintzer, L., Schlobinski, D., & Qualmann, B. (2011). Controlling actin cytoskeletal organization and dynamics during neuronal morphogenesis. *European Journal of Cell Biology*, *90*(11), 926–933. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2010.08.011>
- Kievit, J., & Kuypers, H. G. J. M. (1975). Basal forebrain and hypothalamic connections to frontal and parietal cortex in the rhesus monkey. *Science*, *187*(4177), 660–662. <https://doi.org/10.1126/science.1114317>
- Kievit, Job, & Kuypers, H. G. J. M. (1975). Subcortical afferents to the frontal lobe in the rhesus monkey studied by means of retrograde horseradish peroxidase transport. *Brain Research*, *85*(2), 261–266. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(75\)90079-7](https://doi.org/10.1016/0006-8993(75)90079-7)
- Kitai, S. T., Kocsis, J. D., Preston, R. J., & Sugimori, M. (1976). Monosynaptic inputs to caudate neurons identified by intracellular injection of horseradish peroxidase. *Brain Research*, *109*(3), 601–606. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(76\)90039-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(76)90039-1)
- Koyama, Y., & Tohyama, M. (2012). A modified and highly sensitive Golgi–Cox method to enable complete and stable impregnation of embryonic neurons. *Journal of Neuroscience Methods*, *209*(1), 58–61. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2012.06.007>
- Lai, M.-C., Lombardo, M. V., & Baron-Cohen, S. (2014). Autism. *The Lancet*, *383*(9920), 896–910. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61539-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61539-1)
- Lamprecht, R., & LeDoux, J. (2004). Structural plasticity and memory. *Nature Reviews Neuroscience*, *5*(1), 45–54. <https://doi.org/10.1038/nrn1301>
- Langhammer, C. G., Previtiera, M. L., Sweet, E. S., Sran, S. S., Chen, M., & Firestein, B. L. (2010). Automated Sholl analysis of digitized neuronal morphology at multiple scales: Whole cell Sholl analysis versus Sholl analysis of arbor subregions. *Cytometry Part A*, *77A*(12), 1160–1168. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.20954>
- Larkman, A. U. (1991). Dendritic morphology of pyramidal neurones of the visual cortex of the rat: III. Spine distributions. *The Journal of Comparative Neurology*, *306*(2), 332–343. <https://doi.org/10.1002/cne.903060209>
- Laumonier, F., Cuthbert, P. C., & Grant, S. G. N. (2007). The Role of Neuronal Complexes in Human X-Linked Brain Diseases. *The American Journal of Human Genetics*, *80*(2), 205–220. <https://doi.org/10.1086/511441>

- Leonard, C. M. (1969). The prefrontal cortex of the rat. I. cortical projection of the mediodorsal nucleus. II. efferent connections. *Brain Research*, *12*(2), 321–343. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(69\)90003-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(69)90003-1)
- Little, J. P., & Carter, A. G. (2012). Subcellular Synaptic Connectivity of Layer 2 Pyramidal Neurons in the Medial Prefrontal Cortex. *Journal of Neuroscience*, *32*(37), 12808–12819. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1616-12.2012>
- Llamas, A., Clasca, F., & Avendano, C. (1989). Amygdaloid innervation of the frontal cortex in cat. *Revista Espanola de Fisiologia*, *45*(SUPPL.), 139–149.
- Loomes, R., Hull, L., & Mandy, W. P. L. (2017). What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *56*(6), 466–474. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.03.013>
- Luria, A. R. (1970). The Functional Organization of the Brain. *Scientific American*, *222*(3), 66–79.
- Marcus, R. N., Owen, R., Kamen, L., Manos, G., McQuade, R. D., Carson, W. H., & Aman, M. G. (2009). A Placebo-Controlled, Fixed-Dose Study of Aripiprazole in Children and Adolescents With Irritability Associated With Autistic Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *48*(11), 1110–1119. <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e3181b76658>
- Marshall, C. R., Noor, A., Vincent, J. B., Lionel, A. C., Feuk, L., Skaug, J., ... Scherer, S. W. (2008). Structural Variation of Chromosomes in Autism Spectrum Disorder. *The American Journal of Human Genetics*, *82*(2), 477–488. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2007.12.009>
- Martínez-Cerdeño, V., Maezawa, I., & Jin, L.-W. (2016). Dendrites in Autism Spectrum Disorders. En K. Emoto, R. Wong, E. Huang, & C. Hoogenraad (Eds.), *Dendrites* (pp. 525–543). Tokyo: Springer Japan. https://doi.org/10.1007/978-4-431-56050-0_20
- Matas-Guadix, O. B., & Egea-Guri, G. (2007). *Dinámica de la actina y tráfico de membranas asociado al complejo de Golgi papel regulador de RhoA, Rac1 y Cdc42*. Universitat de Barcelona, Barcelona. Recuperado de <http://www.tdx.cat/TDX-1001107-114040/>
- Matson, J. L., Sipes, M., Fodstad, J. C., & Fitzgerald, M. E. (2011). Issues in the Management of Challenging Behaviours of Adults with Autism Spectrum Disorder: *CNS Drugs*, *25*(7), 597–606. <https://doi.org/10.2165/11591700-000000000-00000>
- Matus, A. (1988). Microtubule-Associated Proteins: Their Potential Role in Determining Neuronal Morphology. *Annual Review of Neuroscience*, *11*(1), 29–44. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.11.030188.000333>

- McCracken, J. T., McGough, J., Shah, B., Cronin, P., Hong, D., Aman, M. G., ... McMahon, D. (2002). Risperidone in Children with Autism and Serious Behavioral Problems. *New England Journal of Medicine*, 347(5), 314–321. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013171>
- McDonald, A. J. (1991). Organization of amygdaloid projections to the prefrontal cortex and associated striatum in the rat. *Neuroscience*, 44(1), 1–14. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(91\)90247-L](https://doi.org/10.1016/0306-4522(91)90247-L)
- McDougle, C. J., Holmes, J. P., Carlson, D. C., Pelton, G. H., Cohen, D. J., & Price, L. H. (1998). A Double-blind, Placebo-Controlled Study of Risperidone in Adults With Autistic Disorder and Other Pervasive Developmental Disorders. *Archives of General Psychiatry*, 55(7), 633. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.55.7.633>
- McKean, P. G., Vaughan, S., & Gull, K. (2001). Tubulin superfamily. *Journal of Cell Science*, 2723–2733, 11. <https://doi.org/114:2723-2733>
- Meltzer, A., & Van de Water, J. (2016). The Role of the Immune System in Autism Spectrum Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 42, 284.
- Middleton, F. A., & Strick, P. L. (1994). Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science*, 266(5184), 458–461. <https://doi.org/10.1126/science.7939688>
- Mikhail, F. M., Lose, E. J., Robin, N. H., Descartes, M. D., Rutledge, K. D., Rutledge, S. L., ... Carroll, A. J. (2011). Clinically relevant single gene or intragenic deletions encompassing critical neurodevelopmental genes in patients with developmental delay, mental retardation, and/or autism spectrum disorders. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 155(10), 2386–2396. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34177>
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An Integrative Theory of Prefrontal Cortex Function. *Annual Review of Neuroscience*, 24(1), 167–202. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.167>
- Monk, C. S., Peltier, S. J., Wiggins, J. L., Weng, S.-J., Carrasco, M., Risi, S., & Lord, C. (2009). Abnormalities of intrinsic functional connectivity in autism spectrum disorders. *NeuroImage*, 47(2), 764–772. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.04.069>
- Morecraft, R. J., Geula, C., & Mesulam, M.-M. (1992). Cytoarchitecture and neural afferents of orbitofrontal cortex in the brain of the monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 323(3), 341–358. <https://doi.org/10.1002/cne.903230304>

- Morgan, J. T., Chana, G., Pardo, C. A., Achim, C., Semendeferi, K., Buckwalter, J., ... Everall, I. P. (2010). Microglial Activation and Increased Microglial Density Observed in the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Autism. *Biological Psychiatry*, 68(4), 368–376. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.05.024>
- Moy, S. S., Nadler, J. J., Magnuson, T. R., & Crawley, J. N. (2006). Mouse models of autism spectrum disorders: The challenge for behavioral genetics. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 142C(1), 40–51. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30081>
- Moy, S. S., Nadler, J. J., Young, N. B., Nonneman, R. J., Segall, S. K., Andrade, G. M., ... Magnuson, T. R. (2008). Social approach and repetitive behavior in eleven inbred mouse strains. *Behavioural Brain Research*, 191(1), 118–129. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.03.015>
- Moy, S. S., Riddick, N. V., Nikolova, V. D., Teng, B. L., Agster, K. L., Nonneman, R. J., ... Bodfish, J. W. (2014). Repetitive behavior profile and supersensitivity to amphetamine in the C58/J mouse model of autism. *Behavioural Brain Research*, 259, 200–214. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.10.052>
- Mrzljak, L., Uylings, H. B. M., Van Eden, G. G., & Judáš, M. (1991). Neuronal development in human prefrontal cortex in prenatal and postnatal stages. En *Progress in Brain Research* (Vol. 85, pp. 185–222). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)62681-3](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)62681-3)
- Muehlmann, A. M., Edington, G., Mihalik, A. C., Buchwald, Z., Koppuzha, D., Korah, M., & Lewis, M. H. (2012). Further characterization of repetitive behavior in C58 mice: Developmental trajectory and effects of environmental enrichment. *Behavioural Brain Research*, 235(2), 143–149. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.07.041>
- Nauta, W.J.H. (1964). Some efferent connections of the prefrontal cortex in the monkey. *The Frontal Granular Cortex and Behavior*, 397–409.
- O'Neill, K. M., Akum, B. F., Dhawan, S. T., Kwon, M., Langhammer, C. G., & Firestein, B. L. (2015). Assessing effects on dendritic arborization using novel Sholl analyses. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00285>
- Ongur, D. (2000). The Organization of Networks within the Orbital and Medial Prefrontal Cortex of Rats, Monkeys and Humans. *Cerebral Cortex*, 10(3), 206–219. <https://doi.org/10.1093/cercor/10.3.206>
- Owen, R., Sikich, L., Marcus, R. N., Corey-Lisle, P., Manos, G., McQuade, R. D., ... Findling, R. L. (2009). Aripiprazole in the Treatment of Irritability in Children and Adolescents With Autistic Disorder. *PEDIATRICS*, 124(6), 1533–1540. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-3782>

- Pampanos, A., Volaki, K., Kanavakis, E., Papandreou, O., Youroukos, S., Thomaidis, L., ... Kitsiou-Tzeli, S. (2009). A Substitution Involving the NLGN4 Gene Associated with Autistic Behavior in the Greek Population. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 13(5), 611–615. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2009.0005>
- Pandya, D. N., & Kuypers, H. G. J. M. (1969). Cortico-cortical connections in the rhesus monkey. *Brain Research*, 13(1), 13–36. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(69\)90141-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(69)90141-3)
- Pandya, D. N., & Yeterian, E. H. (1985). Architecture and Connections of Cortical Association Areas. En A. Peters & E. G. Jones (Eds.), *Association and Auditory Cortices* (Vol. 4, pp. 3–61). Boston, MA: Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4757-9619-3_1
- Paxinos, G., & Franklin, K. B. J. (2013). *The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates*. San Diego: Academic Press.
- Persico, A. M., & Napolioni, V. (2013). Autism genetics. *Behavioural Brain Research*, 251, 95–112. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.06.012>
- Petrides, M., & Pandya, D. N. (1984). Projections to the frontal cortex from the posterior parietal region in the rhesus monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 228(1), 105–116. <https://doi.org/10.1002/cne.902280110>
- Pinel, J. P. J. (2012). *Biopsicología*. Madrid: Addison Wesley.
- Piton, A., Michaud, J. L., Peng, H., Aradhya, S., Gauthier, J., Mottron, L., ... Rouleau, G. A. (2008). Mutations in the calcium-related gene IL1RAPL1 are associated with autism. *Human Molecular Genetics*, 17(24), 3965–3974. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddn300>
- Poliakov, G. I. (1961). Some results of research into the development of the neuronal structure of the cortical ends of the analyzers in man. *The Journal of Comparative Neurology*, 117(2), 197–212. <https://doi.org/10.1002/cne.901170206>
- Porrino, L. J., & Goldman-Rakic, P. S. (1982). Brainstem innervation of prefrontal and anterior cingulate cortex in the rhesus monkey revealed by retrograde transport of HRP. *The Journal of Comparative Neurology*, 205(1), 63–76. <https://doi.org/10.1002/cne.902050107>
- Portellano, J. A. (2005). *Introducción a la Neuropsicología*. McGraw-Hill.
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W. C., Lamantia, A.-S., Mcnamara, J. O., & Williams, S. M. (2007). *Neurociencia* (3a Edición). Médica Panamericana.

- Ramón-Moliner, E. (1970). The Golgi-Cox Technique. En Walle J. H. Nauta & S. O. E. Ebbesson (Eds.), *Contemporary Research Methods in Neuroanatomy* (pp. 32–55). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-85986-1_3
- Raymond, G. V., Bauman, M. L., & Kemper, T. L. (1995). Hippocampus in autism: a Golgi analysis. *Acta Neuropathologica*, 91(1), 117–119. <https://doi.org/10.1007/s004010050401>
- Rempel-Clower, N. L., & Barbas, H. (1998). Topographic organization of connections between the hypothalamus and prefrontal cortex in the rhesus monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, 398(3), 393–419. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19980831\)398:3<393::AID-CNE7>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19980831)398:3<393::AID-CNE7>3.0.CO;2-V)
- Rogers, T. D., McKimm, E., Dickson, P. E., Goldowitz, D., Blaha, C. D., & Mittleman, G. (2013). Is autism a disease of the cerebellum? *An Integration of Clinical and Pre-clinical Research. Frontiers in Systems Neuroscience*, 7(15), 1–16.
- Rucklidge, J. J. (2010). Gender Differences in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 33(2), 357–373. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2010.01.006>
- Ryan, B. C., Young, N. B., Crawley, J. N., Bodfish, J. W., & Moy, S. S. (2010). Social deficits, stereotypy and early emergence of repetitive behavior in the C58/J inbred mouse strain. *Behavioural Brain Research*, 208(1), 178–188. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.11.031>
- Schaafsma, S. M., & Pfaff, D. W. (2014). Etiologies underlying sex differences in Autism Spectrum Disorders. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 35(3), 255–271. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.03.006>
- Schell, G. R., & Strick, P. L. (1984). The origin of thalamic inputs to the arcuate premotor and supplementary motor areas. *Journal of Neuroscience*, 4(2), 539–560.
- Schmidtova, E., Kelemenova, S., Celec, P., Ficek, A., & Ostatnikova, D. (2010). Polymorphisms in Genes Involved in Testosterone Metabolism in Slovak Autistic Boys: *The Endocrinologist*, 20(5), 245–249. <https://doi.org/10.1097/TEN.0b013e3181f661d2>
- Schoenbaum, G., Chiba, A. A., & Gallagher, M. (1998). Orbitofrontal cortex and basolateral amygdala encode expected outcomes during learning. *Nature Neuroscience*, 1(2), 155–159. <https://doi.org/10.1038/407>
- SFARI Gene en <https://gene.sfari.org/database/human-gene/>

- Shinawi, M., Patel, A., Panichkul, P., Zascavage, R., Peters, S. U., & Scaglia, F. (2009). The Xp contiguous deletion syndrome and autism. *American Journal of Medical Genetics Part A*, *149A*(6), 1138–1148. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32833>
- Sholl, D. A. (1953). Dendritic Organization in the Neurons of the Visual and Motor Cortices of the Cat. *Journal of Anatomy*, *87*(2), 387–406.
- Sierra-Mercado, D., Padilla-Coreano, N., & Quirk, G. J. (2011). Dissociable Roles of Prelimbic and Infralimbic Cortices, Ventral Hippocampus and Basolateral Amygdala in the Expression and Extinction of Conditioned Fear. *Neuropsychopharmacology*, *36*(2), 529–538. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.184>
- Silverman, J. L., Pride, M. C., Hayes, J. E., Puhger, K. R., Butler-Struben, H. M., Baker, S., & Crawley, J. N. (2015). GABAB Receptor Agonist R-Baclofen Reverses Social Deficits and Reduces Repetitive Behavior in Two Mouse Models of Autism. *Neuropsychopharmacology*, *40*, 2228.
- Silverman, J. L., Smith, D. G., Rizzo, S. J. S., Karras, M. N., Turner, S. M., Tolu, S. S., ... Crawley, J. N. (2012). Negative Allosteric Modulation of the mGluR5 Receptor Reduces Repetitive Behaviors and Rescues Social Deficits in Mouse Models of Autism. *Science Translational Medicine*, *4*(131), 131ra51-131ra51. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003501>
- Silverman, Jill L., Yang, M., Lord, C., & Crawley, J. N. (2010). Behavioural phenotyping assays for mouse models of autism. *Nature Reviews Neuroscience*, *11*(7), 490–502. <https://doi.org/10.1038/nrn2851>
- Skuse, D. H., James, R. S., Bishop, D. V. M., Coppin, B., Dalton, P., Aamodt-Leeper, G., ... Jacobs, P. A. (1997). Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function. *Nature*, *387*, 705.
- Smith, E. E., & Kosslyn, S. M. (2008). *Procesos Cognitivos: Procesos y Bases Neurales*. España: Pearson Prentice Hall.
- Snell, R. S. (2009). *Neuroanatomía clínica*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
- Splawski, I., Yoo, D. S., Stotz, S. C., Cherry, A., Clapham, D. E., & Keating, M. T. (2006). Mutations in Autism Spectrum Disorders. *Journal of Biological Chemistry*, *281*(31), 22085–22091. <https://doi.org/10.1074/jbc.M603316200>
- Squire, L., Berg, D., Bloom, F., Du Lac, S., Ghosh, A., & Spitzer, N. (2008). *Fundamental Neuroscience* (3rd Edition). Oxford: Academic Press.

- Stoner, R., Chow, M. L., Boyle, M. P., Sunkin, S. M., Mouton, P. R., Roy, S., ... Courchesne, E. (2014). Patches of Disorganization in the Neocortex of Children with Autism. *New England Journal of Medicine*, 370(13), 1209–1219. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1307491>
- Stuss, D. T. (2011). Functions of the Frontal Lobes: Relation to Executive Functions. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(05), 759–765. <https://doi.org/10.1017/S1355617711000695>
- Tabarés-Seisdedos, R., & Rubenstein, J. L. R. (2009). Chromosome 8p as a potential hub for developmental neuropsychiatric disorders: implications for schizophrenia, autism and cancer. *Molecular Psychiatry*, 14, 563.
- Tartaglia, N., Cordeiro, L., Howell, S., Wilson, R., & Janusz, J. (2010). The spectrum of the behavioral phenotype in boys and adolescents 47,XXY (Klinefelter syndrome). *Pediatric endocrinology reviews : PER*, 8 Suppl 1, 151–159.
- Tartaglia, Nicole, Davis, S., Hench, A., Nimishakavi, S., Beauregard, R., Reynolds, A., ... Hagerman, R. (2008). A new look at XXYY syndrome: Medical and psychological features. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 146A(12), 1509–1522. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32366>
- Teng, B. L., Nonneman, R. J., Agster, K. L., Nikolova, V. D., Davis, T. T., Riddick, N. V., ... Moy, S. S. (2013). Prosocial effects of oxytocin in two mouse models of autism spectrum disorders. *Neuropharmacology*, 72, 187–196. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.04.038>
- The Jackson Laboratory en <https://www.jax.org/strain/000669>
- Thomas, N. S., Sharp, A. J., Browne, C. E., Skuse, D., Hardie, C., & Dennis, N. R. (1999). Xp deletions associated with autism in three females. *Human Genetics*, 104(1), 43–48. <https://doi.org/10.1007/s004390050908>
- Uriarte, V. (2014). *Psicofarmacología*. México, D.F.: Editorial Trillas.
- van Rijn, S., & Swaab, H. (2011). Vulnerability for psychopathology in Klinefelter syndrome: age-specific and cognitive-specific risk profiles. *Acta Paediatrica*, 100(6), 908–916. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02289.x>
- Vasa, R. A., Mostofsky, S. H., & Ewen, J. B. (2016). The Disrupted Connectivity Hypothesis of Autism Spectrum Disorders: Time for the Next Phase in Research. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 1(3), 245–252. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2016.02.003>

- Vogt, B. A., & Pandya, D. N. (1987). Cingulate cortex of the rhesus monkey: II. Cortical afferents. *Journal of Comparative Neurology*, 262(2), 271–289. <https://doi.org/10.1002/cne.902620208>
- Vorstman, J. A. S., Staal, W. G., van Daalen, E., van Engeland, H., Hochstenbach, P. F. R., & Franke, L. (2005). Identification of novel autism candidate regions through analysis of reported cytogenetic abnormalities associated with autism. *Molecular Psychiatry*, 11, 18.
- Webster, M. J., Bachevalier, J., & Ungerleider, L. G. (1994). Connections of Inferior Temporal Areas TEO and TE with Parietal and Frontal Cortex in Macaque Monkeys. *Cerebral Cortex*, 4(5), 470–483. <https://doi.org/10.1093/cercor/4.5.470>
- Wegiel, J., Kuchna, I., Nowicki, K., Imaki, H., Wegiel, J., Marchi, E., ... Wisniewski, T. (2010). The neuropathology of autism: defects of neurogenesis and neuronal migration, and dysplastic changes. *Acta Neuropathologica*, 119(6), 755–770. <https://doi.org/10.1007/s00401-010-0655-4>
- Weiss, L. A., Escayg, A., Kearney, J. A., Trudeau, M., MacDonald, B. T., Mori, M., ... Meisler, M. H. (2003). Sodium channels SCN1A, SCN2A and SCN3A in familial autism. *Molecular Psychiatry*, 8, 186.
- Winstanley, C. A., Theobald, D. E. H., Cardinal, R. N., & Robbins, T. W. (2004). Contrasting Roles of Basolateral Amygdala and Orbitofrontal Cortex in Impulsive Choice. *Journal of Neuroscience*, 24(20), 4718–4722. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5606-03.2004>
- World Health Organization. (2013). *Autism spectrum disorders & other developmental disorders: From raising awareness to building capacity* (Meeting Report) (p. 36). Geneva, Switzerland: World Health Organization. Recuperado de http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/103312/9789241506618_eng.pdf;jsessionid=0F584176348B1A8D2204AF4DC902506B?sequence=1
- Yan, J., Oliveira, G., Coutinho, A., Yang, C., Feng, J., Katz, C., ... Sommer, S. S. (2004). Analysis of the neuroligin 3 and 4 genes in autism and other neuropsychiatric patients. *Molecular Psychiatry*, 10, 329.
- Yeargin-Allsopp, M., Rice, C., Karapurkar, T., Doernberg, N., Boyle, C., & Murphy, C. (2003). Prevalence of Autism in a US Metropolitan Area. *JAMA*, 289(1). <https://doi.org/10.1001/jama.289.1.49>
- Yoshida, T., Yasumura, M., Uemura, T., Lee, S.-J., Ra, M., Taguchi, R., ... Mishina, M. (2011). IL-1 Receptor Accessory Protein-Like 1 Associated with Mental Retardation and Autism Mediates Synapse Formation by *Trans*-Synaptic Interaction with Protein Tyrosine Phosphatase δ . *The Journal of Neuroscience*, 31(38), 13485. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2136-11.2011>

Zilbovicius, M., Garrau, B., Samson, Y., Remy, P., Bathélemy, C., Syrota, A., & Lelord, G. (1995). Delayed maturation of the frontal cortex in childhood autism. *American Journal of Psychiatry*, *152*(2), 248–252. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.2.248>

Zoghbi, H. Y., & Bear, M. F. (2012). Synaptic Dysfunction in Neurodevelopmental Disorders Associated with Autism and Intellectual Disabilities. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, *4*(3), a009886–a009886. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009886>

Apéndice A

Tabla i. Anormalidades de la CPF en relación con el TEA.

Anormalidades en corteza frontal en TEA	
Hipoperfusión frontal asociada a la maduración postnatal retrasada del lóbulo frontal en niños	Zilbovicius et al., 1995
Aumento en la materia gris del lóbulo frontal en niños con TEA	Courchesne et al., 2001
Anisotropía fraccional reducida en la materia blanca adyacente a cortezas prefrontales	Barnea-Goraly et al., 2004
Menor incremento de volumen dependiente de la edad en la CPF de niños autistas, aunado a un incremento de ella, sólo en la etapa temprana de la niñez.	Carper & Courchesne, 2005
Reducción del ancho de las minicolumnas de la CPF dorsolateral	Casanova et al., 2006
Mayor densidad de espinas dendríticas en la corteza frontal de niños y adultos	Hutsler & Zhang, 2010
Alto grado de conectividad funcional en la CPF medial de adultos	Monk et al., 2009
Incremento en la densidad y activación microglial en la CPF dorsolateral	Morgan et al., 2010
Aumento del número de neuronas en la CPF de niños con TEA	Courchesne et al., 2011
Disminución en los niveles de proteínas asociadas con la mielinización e incremento de proteínas energéticas y de sinapsis, y decremento de los niveles de vimentina	Broek, Guest, Rahmoune, & Bahn, 2014
Zonas de citoarquitectura laminar anormales y desorganización cortical de neuronas en CPF de niños con TEA	Stoner et al., 2014
El riluzol incrementa la conectividad funcional de la CPF de personas con TEA	Ajram et al., 2017
Las neuronas subcorticales D2R+ de la CPF medial están involucradas en las deficiencias sociales en el TEA	Brumback et al., 2017

Apéndice B

Tabla ii. Investigaciones sobre la cepa C58/J como modelo para estudio del TEA.

Hallazgos	Referencias
Niveles elevados de actividad, conductas repetitivas anormales y deficiencia en tareas sociales sobre todo en machos	Ryan et al., 2010
Reducción de comportamientos repetitivos cuando son criados en ambientes más ruidos y complejos	Muehlmann et al., 2012
Reducción de estereotipos motores con antagonistas del receptor mGluR5	Silverman et al., 2012
Administración intraperitoneal subcrónica de oxitocina tiene efectos prosociales en los ratones C58 entre 1 y 2 semanas después del tratamiento	Teng et al., 2013
La cepa presenta estereotipos motores, exploración restringida, preferencia extrema por estímulos olfativos no sociales, y alta sensibilidad a efectos estimulantes de las anfetaminas	Moy et al., 2014
Incremento de saltos, actividad motora elevada, y decremento de la conducta de excavación Patrones de exploración en hembras y deficiencias de la sociabilidad en machos. Preferencia extrema por el objeto en arena circular y mayor número de levantamientos en arena rectangular	Blick et al., 2015
Administración del antagonista específico del receptor GABA _B , R-Baclofen, reduce los saltos estereotipados de esta cepa	Silverman et al., 2015