



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

*CIRCUITOS NEURONALES IMPLICADOS EN DÉFICITS
SOMATOSENSORIALES EN EL MODELO MONOGÉNICO DE AUTISMO
SHANK3B^{-/-}*

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADA EN NEUROCIENCIAS

P R E S E N T A :
REGINA ANDREA MEJIA ORTIZ

ASESORA:
DRA. VIOLETA GISSELLE LÓPEZ HUERTA
INSTITUTO DE FISIOLÓGIA CELULAR

Ciudad Universitaria CD. MX., 2022

Facultad de Medicina



NEUROCIENCIAS
UNAM



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.

Agradecimientos

A la Dra. Violeta Gisselle López Huerta, por haberme dado la confianza y libertad para desarrollar este proyecto.

A la Biol. Marcela Palomero Rivero por su asistencia técnica y apoyo.

A mis sinodales, por sus comentarios y aportaciones que enriquecieron mi trabajo.

Dra. Yasmín Ramiro Cortés

Dr. Mario Alberto Arias García

Dr. Daniel Reyes Haro

Dr. Uri Nimrod Ramírez Jarquín

A todos mis compañeros y personas que ayudaron a llevar a cabo este proyecto.

Al taller de mantenimiento del Instituto de Fisiología Celular, UNAM, en especial al Ing. Manuel Ortíz Benavides.

Este trabajo fue realizado gracias a los programas:

UNAM-PAPIIT IA203520 “Control inhibitorio de circuitos talámicos en el adulto y durante el desarrollo”

UNAM PAPIIT IA206621 “Neurobiología de los déficits somatosensoriales del trastorno del espectro autista”

UNAM-PAPIME PE209622 “Diseño y generación de materiales digitales para la enseñanza teórico-practica de la neurofisiología celular”

IBRO Early Career Award 2021 otorgado a la Dra. Violeta Gisselle López Huerta.

Índice

1. Resumen	4
2. Antecedentes	5
2.1 Trastornos del espectro autista	5
2.2 TEA sindrómicos.....	6
2.2.1 Síndrome de X frágil.....	7
2.2.2 Síndrome de Rett	8
2.2.3 Síndrome de PhelanMcDermid.....	9
2.3 Déficits sensoriales en los TEA	10
2.3.1 Déficits visuales.....	11
2.3.2 Déficits auditivos.....	12
2.3.3 Déficits olfato/gusto	13
2.3.4 Déficits somatosensoriales	13
2.4 Relevancia del procesamiento somatosensorial en el neurodesarrollo.....	17
2.4.1 Desarrollo, maduración y mantenimiento de circuitos	17
2.4.2 Desarrollo de capacidades cognitivas.....	18
2.4.3 Desarrollo de habilidades socioafectivas.....	20
2.5 Sistema somatosensorial	21
2.5.1 Divisiones funcionales.....	21
2.5.2 Vías de procesamiento táctil.....	21
2.5.3 Sistema tálamo-corteza	24
2.6 Alteraciones en los circuitos cortico-talámicos de procesamiento táctil en los TEA y sus modelos	24
3. Planteamiento del problema	28
4. Hipótesis.....	29
5. Objetivos	29
5.1 General.....	29
5.1 Específicos.....	29
6. Métodos.....	29
6.1 Animales.....	29
6.2 Pruebas conductuales	30
6.2.1 Campo abierto	30
6.2.2 Prueba de interacción social	30
6.2.3 Remoción de cinta	31
6.2.4 Puff de aire.....	31

6.3 Obtención y procesamiento de rebanadas de cerebro	31
6.4 Registros electrofisiológicos	32
6.5 Análisis de datos	32
7. Resultados.....	33
7.1 Caracterización del modelo Shank3B ^{-/-}	33
7.2 Caracterización del fenotipo sensorial táctil del modelo Shank3B ^{-/-}	37
7.3 Propiedades intrínsecas de neuronas del tálamo VB en modelo Shank3B ^{-/-}	40
7.4 Propiedades de disparo de neuronas del tálamo VB en modelo Shank3B ^{-/-}	43
7.5 Conectividad sináptica de neuronas del tálamo VB en modelo Shank3B ^{-/-}	46
8. Discusión	47
9. Conclusiones	54
10. Referencias.....	55

1. Resumen

Los trastornos del espectro autista (TEA), incluyendo el síndrome Phelan McDermid (SPM), son desórdenes del neurodesarrollo que se caracterizan por presentar déficits sociales y conductas repetitivas, denominados como “síntomas centrales” de estos trastornos. Además de los síntomas centrales, el 95% de los individuos con TEA exhiben alteraciones en el procesamiento sensorial, individuos con SPM presentan un perfil de hiposensibilidad en todas las modalidades sensoriales, siendo más prevalentes los cambios en la modalidad táctil. Se han identificado alteraciones en los circuitos cortico-talámicos como parte de las bases neurobiológicas de estos déficits, sin embargo, los resultados son contradictorios e incompletos. En este trabajo se abordaron los déficits táctiles y sus bases neurobiológicas a nivel talámico en el modelo monogénico de SPM, *Shank3B^{-/-}*.

Mediante las pruebas de campo abierto e interacción social se caracterizaron los déficits conductuales en animales jóvenes, donde se observó la presencia de acicalamiento excesivo, déficits en conductas de exploración y déficits sociales, asociado a un incremento de su severidad durante el desarrollo. Mediante pruebas de detección de estímulos táctiles (prueba de remoción de cinta y *puff* de aire) se observó un fenotipo de hiposensibilidad, caracterizado por una baja o nula respuesta ante los estímulos, causando una respuesta promedio menor en el modelo *Shank3B^{-/-}*; resultado que concuerda con lo reportado en pacientes jóvenes con SPM.

Para estudiar las bases neurofisiológicas de los déficits táctiles se realizaron registros de *patch clamp* en modalidad de célula completa en neuronas del complejo ventrobasal talámico (VB), donde observamos cambios en las propiedades intrínsecas que conllevan a una hipoexcitabilidad, presentando un aumento en la reobase, una disminución en la amplitud del potencial de acción, en el post-potencial hiperpolarizante (AHP), así como en la frecuencia de disparo tónico y en ráfaga en el grupo *Shank3B^{-/-}*. De igual manera, se observa una reducción en las entradas sinápticas del grupo *Shank3B^{-/-}*.

Estos resultados, sugieren que la hipoexcitabilidad en el complejo VB talámico es parte de los mecanismos que subyacen los déficits somatosensoriales táctiles presentes en los TEA. Dada su relevancia en el desarrollo de habilidades cognitivas superiores, resulta de gran importancia profundizar en el estudio de las dinámicas de los circuitos talamocorticales del

procesamiento somatosensorial táctil para tener un mejor conocimiento de estos, que nos permitan desarrollar nuevas estrategias terapéuticas.

2. Antecedentes

2.1 Trastornos del espectro autista

El Autismo fue descrito por primera vez por el psiquiatra austriaco Leo Kanner (1943) quien realizó una descripción detallada de los signos que presentaban niños con este trastorno. En la actualidad, el término “autismo” se utiliza usualmente para hacer referencia a un grupo de trastornos del neurodesarrollo denominados como Trastornos del Espectro Autista (TEA) (American Psychiatric Association, 2013). Los TEA se caracterizan por la presencia de alteraciones en las habilidades sociales, déficits en lenguaje verbal y no verbal, así como con la presencia de patrones estereotipados o restrictivos en el comportamiento e intereses; a los cuales se les denomina como “síntomas centrales”, apareciendo desde los primeros años de vida (Harris, 2018).

Además de los síntomas centrales de los TEA también se pueden presentar otras alteraciones neurológicas y sistémicas con alta comorbilidad, como los déficits de atención e hiperactividad, déficits sensoriales, trastornos del sueño, trastornos de personalidad, trastornos obsesivo-compulsivo, trastornos de ansiedad y depresión, trastornos gastrointestinales y desordenes inmunológicos; inclusive en un 39% de los pacientes se puede presentar epilepsia y discapacidad intelectual (Kas et al., 2014). Siendo los déficits sensoriales uno de los más comunes, con más del 95% de incidencia en pacientes con TEA (Marco et al., 2011; Ouhtit et al., 2014), hoy en día, se consideran dentro de los criterios de diagnóstico (American Psychiatric Association, 2013).

Al tratarse de un espectro los fenotipos se presentan de manera heterogénea, por lo que los signos y síntomas se pueden combinar de diferentes maneras además de ser altamente variables en severidad dependiendo del paciente (Harris, 2018).

En los últimos años se ha observado un aumento en la incidencia de estos trastornos, afectando a 1 de cada 54-100 en niños en países desarrollados, siendo más comunes en hombres (4:1) que en mujeres (Chiarotti & Venerosi, 2020). Por un tiempo se debatió si el

aumento aparente se debía a un incremento real en la incidencia o a una mejora en las herramientas de diagnóstico debido a los avances en el conocimiento de estos trastornos. No obstante, estudios recientes concluyeron que existe un aumento real en la incidencia, el cual inclusive se estima sea mayor al reportado (Chiarotti & Venerosi, 2020).

Los TEA son trastornos neurobiológicos influenciados tanto por factores genéticos como ambientales que afectan el desarrollo del cerebro. A pesar de que se desconoce su etiología, los estudios de asociación de genoma completo (GWAS), han logrado identificar genes relacionados a estos trastornos que confieren susceptibilidad y están influenciados tanto por sus interacciones con otros genes como por sus características epigenéticas, sin embargo, la investigación para profundizar en las posibles causas que lo generan continua en curso hoy en día. (Abrahams & Geschwind, 2008; Li et al., 2020).

El estudio de estos genes durante el neurodesarrollo y en los procesos de transmisión sináptica y plasticidad es un primer paso para poder describir los mecanismos neurobiológicos involucrados en los TEA. Entre los genes identificados se encuentran RELN (Lammert & Howell, 2016), SHANK γ (Sala et al., 2015), MET (Peng et al., 2016), GABRB γ (Coghlan et al., 2012), OXTR (LoParo & Waldman, 2015) y FMR1, muchos de los cuales codifican proteínas que participan o regulan las sinapsis neuronales y procesos de plasticidad dependiente de actividad (Hodges et al., 2020).

Adicionalmente, los TEA son unos de los trastornos neuropsiquiátricos con mayor heterogeneidad genética, con variantes hereditarias y de *novo* en más de 700 genes (Hodges et al., 2020). La expresión de esta susceptibilidad genética es extremadamente variable, ya que el riesgo puede ser modulado por factores ambientales prenatales, perinatales y postnatal, tales como la exposición a fármacos antiepilépticos, edad avanzada de los padres, complicaciones durante el parto o nacimiento prematuro entre otros (Wang et al., 2017).

2.2 TEA sindrómicos

El diagnóstico de los TEA se basa en la identificación de los criterios conductuales centrales mencionados anteriormente (Harris, 2018), hoy en día, no existe ninguna prueba biológica que permita un diagnóstico certero. Sin embargo, el 5% de los casos de TEA está asociado a síndromes específicos que pueden ser identificados con base en las características clínicas o

presencia de biomarcadores (Caglayan, 2010; Wiśniowiecka-Kowalnik & Nowakowska, 2019). A estos casos donde existe TEA en conjunto con otro síndrome se les denomina “síndromes dobles” o “TEA sindrómicos”. Para que un caso de TEA sea definido como sindrómico es necesario que el otro síndrome haya sido descrito previamente en pacientes sin TEA y que la mayoría de los casos diagnosticados hayan sido en pacientes fuera del espectro (Wiśniowiecka-Kowalnik & Nowakowska, 2019).

2.2.1 Síndrome de X frágil

El síndrome de X frágil (SFX) es el trastorno genético que genera discapacidad intelectual más común en el mundo, afectando aproximadamente 1 de cada 7,000 hombres y 1 de cada 11,000 mujeres (Dahlhaus, 2018). El SXF se presenta con un fenotipo clínico variable, apareciendo en la infancia temprana con retrasos en el desarrollo motor. Entre los signos característicos se encuentran la discapacidad intelectual de severidad variable, pudiendo incluir desde afectaciones en memoria, lenguaje, habilidades visoespaciales, hasta funcionamiento ejecutivo y crisis epilépticas, siendo más severos en hombres (Caglayan, 2010). Adicionalmente el 90% de los pacientes presentan una o más conductas características de los TEA, siendo que SFX es diagnosticado en alrededor del 5% de los pacientes con TEA (Caglayan, 2010).

El síndrome es causado por el silenciamiento transcripcional del gen de retraso mental X frágil, *FMR1* (Xq27.3), debido a la expansión progresiva y subsecuente metilación de repeticiones del trinucleótido CGG en la región 5' no traducida del gen (Caglayan, 2010). El gen *FMR1* codifica para la proteína FMRP, una proteína de unión al RNA que regula la síntesis proteica y otras vías de señalización en las dendritas neuronales. La reducción de los mecanismos de plasticidad sináptica y la modulación en la corteza cerebral por el silenciamiento del gen *FMR1* se ha postulado como sustrato neurobiológico del SXF (Dahlhaus, 2018).

Para poder entender los mecanismos por los cuales la pérdida de la expresión del gen *FMR1* y por consecuencia de la proteína FMRP contribuyen al desarrollo del fenotipo de SXF, varios modelos animales han sido desarrollados (Bakker et al., 1994; Dahlhaus, 2018; Haberl et al., 2015; Hamilton et al., 2014; S. M. McBride et al., 2012; S. M. J. McBride et al., 2005; Tucker et al., 2004). El modelo murino *Fmr1* Knockout (*Fmr1*^{-/-}), que carece de proteína FMRP por la

disrupción del gen *Fmr1* es el mejor caracterizado (Kazdoba et al., 2014). Este modelo recapitula con gran similitud las características físicas, fisiológicas, cognitivas y conductuales que presentan los pacientes de SXF, como el aumento y alteración de la morfología de las dendritas, presencia de alteraciones en la comunicación, déficits sociales, hiperactividad e hipersensibilidad, déficits en aprendizaje y memoria acompañado de la presencia de crisis epilépticas (Kazdoba et al., 2014).

2.2.2 Síndrome de Rett

El síndrome de Rett (SR) es un trastorno genético neurológico ligado al cromosoma X, es la segunda causa de discapacidad intelectual severa en mujeres afectando a 1 de cada 8,000 niñas (Caglayan, 2010). Este síndrome se caracteriza por una regresión neurológica temprana por etapas afectando principalmente las habilidades motoras, cognitivas y de comunicación, llevando a la pérdida de movilidad, del lenguaje y en algunos casos epilepsia. A medida que progresa la regresión neurológica comienza la aparición de características pertenecientes a los TEA como los movimientos repetitivos, la retracción social y los déficits de lenguaje, como características neurobiológicas los pacientes con SR presentan hidrocefalia y alteraciones en la morfología de las neuronas (Smeets et al., 2012).

El SR se debe a la mutación del gen *MECP2* (Xq28) que codifica para la proteína metil-citosina de enlace 2 (MeCP2) que participa en la regulación de la expresión génica, la inactivación de *MECP2* resulta en la pérdida parcial o total de la capacidad de silenciar promotores génicos que no son necesarios en ciertas etapas del desarrollo o ciertos tipos celulares, lo que genera alteraciones en la morfología de las neuronas y en los sistemas de neurotransmisión (Smeets et al., 2012).

Los modelos murinos con la pérdida del gen *MECP2* se han desarrollado tanto en hembras como en machos, y reproducen las características del SR que incluyen la progresión lenta de alteraciones motoras, cognitivas y autónomas, al igual que la presencia de hidrocefalia y alteraciones en la morfofisiología de las neuronas (R. Z. Chen et al., 2001; Fyffe et al., 2008; Guy et al., 2001; McGill et al., 2006; Medrihan et al., 2008; Na et al., 2012; Shahbazian et al., 2002; Urdinguio et al., 2008).

2.2.3 Síndrome de PhelanMcDermid

El síndrome de Phelan McDermid (SPM) es un desorden del neurodesarrollo, también llamado síndrome de delección 22q13.3, su prevalencia es desconocida al ser un síndrome infradiagnosticado, sin embargo, se estima que alrededor de 1% de los pacientes con TEA padecen SPM, dándonos un estimado de 1 de cada 5,000 personas con SPM aproximadamente (PMS Foundation, 2020). El SPM se caracteriza por hipotonía neonatal, retraso global en el desarrollo, discapacidad intelectual variable, déficits en el lenguaje y alteraciones conductuales, además más del 50% de los pacientes de SPM presentan características de los TEA, como los déficits de lenguaje, déficits táctiles y conductas de autoestimulación, déficits sociales, conductas repetitivas y obsesivo-compulsivas así como discapacidad intelectual de severidad variable (Phelan & McDermid, 2011).

El SPM resulta de una delección en el brazo largo del cromosoma 22, las consecuencias de esta delección son variadas, pero siempre conllevan a la haploinsuficiencia del gen SHANK3. Este gen codifica para una proteína perteneciente a la familia de proteínas de andamiaje SHANK ubicadas en la densidad postsináptica de las sinapsis glutaminérgicas (Bourgeron, 2009; Carbonetto, 2014; Monteiro & Feng, 2017; Sala et al., 2015). Esta familia de proteínas se expresan de manera diferencial en el cerebro y se desconoce cómo es la interacción entre ellas (Phelan & McDermid, 2011). El gen Shank3 tiene una alta expresión en la corteza cerebral, los núcleos del estriado, los núcleos talámicos y el cerebelo; participando en la formación de la densidad postsináptica y en el reclutamiento de proteínas que forman parte de mecanismos de señalización (Peça et al., 2011).

Los niveles de SHANK3 deben ser regulados con gran precisión, ya que pequeñas variaciones en la expresión en cultivos neuronales generan alteraciones en la morfofisiología de las espinas dendríticas al igual que en la densidad de neuronas (Phelan & McDermid, 2011). La disrupción de este gen, SHANK3, es el mejor candidato para explicar las alteraciones neurológicas y discapacidad intelectual presentes en los pacientes con SPM y otros TEA no sindrómicos (Moessner et al., 2007; Phelan & McDermid, 2011), por lo que han surgido varios modelos animales para estudiar los mecanismos neurobiológicos que subyacen a estas características. Peça y colaboradores (2011) desarrollaron un modelo murino *Shank3B^{-/-}*, en el cual se interrumpe la expresión de SHANK3B. Este modelo recapitula las características del

SPM además de presentar características morfofisiológicas como alteraciones postsinápticas en el estriado, hipertrofia y alteraciones en las neuronas espinosas medianas. Además, el modelo *Shank3B^{-/-}* presenta una serie de conductas características de los TEA, como (Balaan et al., 2019) el acicalamiento repetitivo, déficits en la interacción social y alteraciones en las vocalizaciones (Balaan et al., 2019; Dhamne et al., 2017; Peça et al., 2011) (Fig. 1).

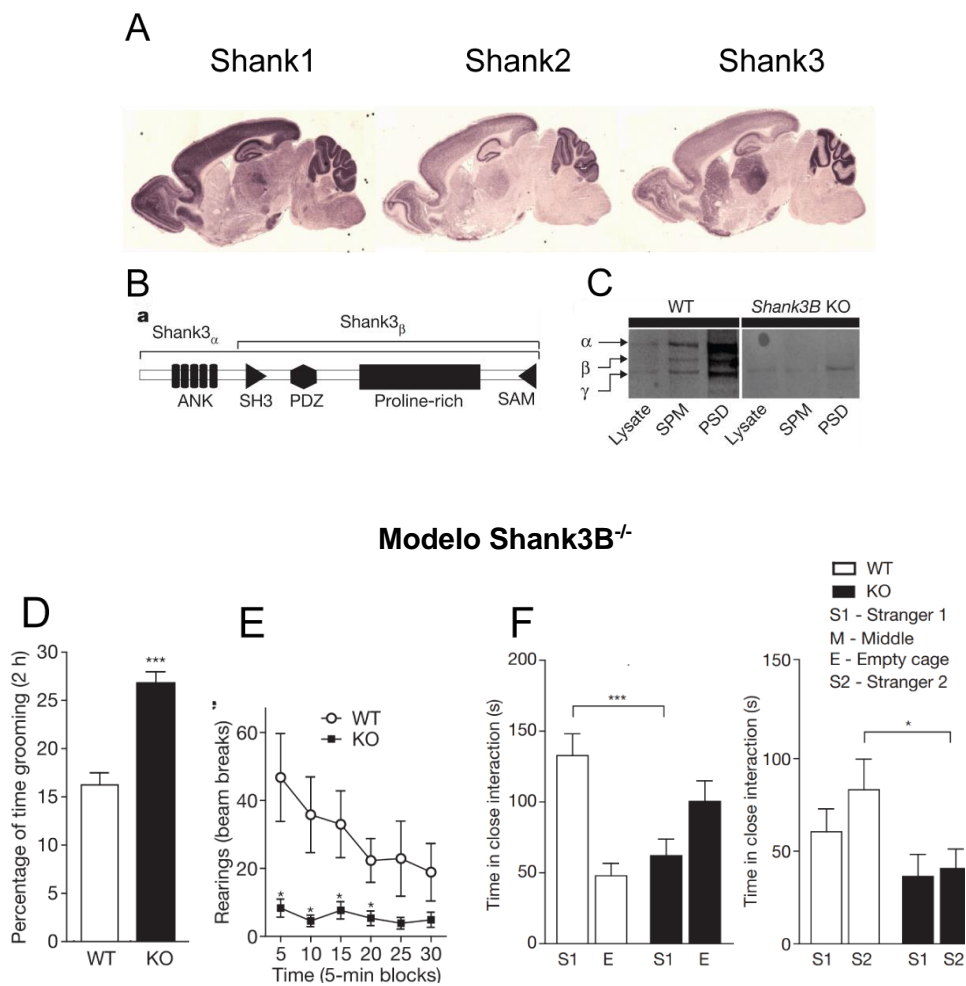


Fig. 1 Caracterización del modelo *Shank3B^{-/-}* **A)** Expresión diferencial de Shank, *Shank3* se expresa preferentemente en el estriado, tálamo y cerebelo. **B)** Esquema de la estructura de la proteína *Shank3* **C)** Western blot de *Shank3* en lisado de cerebro, sinaptosomas (SPM) y densidad postsináptica (PSD) en animales WT y *Shank3B^{-/-}*. **D)** Acicalamiento excesivo en el modelo *Shank3B^{-/-}*. **E)** Disminución en las conductas de exploración en dos patas durante la prueba de campo abierto en el grupo *Shank3B^{-/-}*. **F)** Déficits sociales en la prueba de interacción social en el modelo *Shank3B^{-/-}*. En color negro gráficas del grupo KO y en color blanco gráficas del grupo WT. Tomada y editada de (Peça et al., 2011).

2.3 Déficits sensoriales en los TEA

Más del 95% de los casos de TEA presentan déficits sensoriales desde etapas tempranas en todas las modalidades sensoriales (Baum et al., 2015; Marco et al., 2011; Tomchek & Dunn, 2007), por ejemplo: en la detección de estímulos, presentando una respuesta exacerbada (hiperrespuesta), o por el contrario, una respuesta disminuida (hiporrespuesta), al igual que una pérdida en la capacidad de adaptar la respuesta ante estímulos repetitivos, fenómeno conocido como habituación sensorial (Tannan et al., 2008).

Existe una vasta literatura que explora estos déficits sensoriales, la mayoría basados en reportes de los padres o cuidadores (Adams et al., 2015; Ashburner et al., 2008; Balasco et al., 2021; Ben-Sasson et al., 2009; C. Cascio et al., 2008; C. J. Cascio et al., 2016; Humes et al., 2013; Pastor-Cerezuela et al., 2020; Rogers et al., 2003; Tavassoli et al., 2016, 2021, 2014; Tomchek & Dunn, 2007). Sin embargo, al tratarse de un espectro, los fenotipos sensoriales son muy heterogéneos por lo que los resultados parecieran ser contradictorios. Por ello, hace falta una mejor caracterización de los fenotipos dentro del espectro para poder determinar si estas variaciones se deben a otros síntomas y déficits presentes en las personas con TEA o a diferencias en los sustratos neurobiológicos que subyacen a estos déficits.

2.3.1 Déficit visuales

Las personas con TEA presentan alteraciones en las conductas visuales, manifestándose como conductas de evitación ante estímulos inocuos directos, como luces brillantes, o bien, la búsqueda de estimulación visual adicional como jugar con los dedos frente a los ojos (Marco et al., 2011). Varios reportes neuropsicológicos en personas con TEA sugieren un aumento en la percepción de detalles en estímulos simples, mientras que observan problemas con estímulos de mayor complejidad (Bertone et al., 2005).

Por medio de EEG en adultos se reportaron déficit en la detección de bordes lo cual se puede atribuir a alteraciones en las conexiones cortico-corticales de las áreas visuales, que en los pacientes con TEA se observa como un aumento en la actividad de las zonas occipitales laterales (Vandenbroucke et al., 2008). Uno de los aspectos de percepción visual más estudiado en los TEA es el procesamiento de rostros, dada su gran connotación social, la cual se ve alterada a causa de los déficits en procesamiento básico descritos anteriormente (Vlamings et al., 2010).

Estas alteraciones también han sido descritas en modelos animales, en el modelo *Fmr1^{-/-}* se han identificado alteraciones en la conectividad de los circuitos corticales visuales, observando una hiperconectividad en la corteza visual primaria (V1) (proyecciones locales) pero una hipoconectividad entre V1 y otras áreas corticales (proyecciones de largo alcance) (Haberl et al., 2015). En el modelo murino de TEA idiopático, BTBR, se ha reportado la alteración funcional en la vía de los fotorreceptores de tipo cono, además de una inclinación del procesamiento hacia la información de alta frecuencia espacial (Cheng et al., 2020).

Existe la hipótesis de que estas alteraciones en el procesamiento visual tienen un gran impacto en las conductas sociales, ya que las pistas sociales y el reconocimiento de rostros son indispensables para el desarrollo social y la formación de relaciones interpersonales.

2.3.2 Déficit auditivos

Las personas con TEA también presentan conductas de evitación ante estímulos auditivos como taparse los oídos ante estímulos inocuos, como el sonido de la licuadora o el timbre de un teléfono, lo cual sugiere posibles alteraciones en el procesamiento auditivo (Marco et al., 2011). Dado que los déficits de comunicación son una de las características principales de los TEA, y dada la importancia del procesamiento auditivo para la comprensión y correcto uso del lenguaje, el estudio del procesamiento auditivo es esencial para comprender qué está sucediendo en estos déficits.

Las alteraciones en el procesamiento de estímulos auditivos a lo largo de los diferentes niveles del procesamiento se han descrito en pacientes con TEA. En la prueba de respuesta auditiva del tallo cerebral se reporta un mayor tiempo de conducción sináptica entre el nervio vestibulo-coclear y el lemnisco lateral (Kwon et al., 2007; Rosenhall et al., 2003). De igual manera, Russo y colaboradores observaron respuestas atípicas ante estímulos de alta complejidad en niños con TEA (Russo et al., 2009; 2008), y alteraciones nivel cortical en adultos (Bruneau et al., 2003; Cardy et al., 2008; Ferri et al., 2003; Källstrand et al., 2010; Roberts et al., 2010).

Las alteraciones en el procesamiento auditivo también han sido descritas en modelos animales, como en el modelo de SXF, *Fmr1^{-/-}*, en donde se ha reportado hipersensibilidad acústica y predisposición a presentar convulsiones audiogénicas. Por medio de registros

unicelulares *in vivo* en la corteza auditiva se ha observado una hiperreactividad de las neuronas acompañada de alteraciones en el procesamiento espectro-temporal (Rotschafer & Razak, 2013). En el modelo *MeCP2*^{+/-}, por medio de EEG observaron un aumento en la latencia de los componentes corticales, al igual que alteraciones en la banda gamma en respuesta a estímulos auditivos (Liao et al., 2012).

2.3.3 Déficits olfato/gusto

Las alteraciones en el olfato y el gusto son las más reportadas por pacientes con TEA, sin embargo, son las menos estudiadas. En niños y adolescentes con TEA se reportó una disminución en la capacidad de identificar sabores amargos y agrios, al igual que una disminución en la identificación de diversos olores (Bennetto et al., 2007); mientras que en los adultos se observa el mismo patrón, reportando una menor discriminación de olores (Wicker et al., 2016). A pesar de las alteraciones en la identificación no se han reportado diferencias significativas en la detección de sabores y/u olores.

2.3.4 Déficits somatosensoriales

Los déficits somatosensoriales son comúnmente reportados desde etapas tempranas en las personas con TEA, estos han recibido menor atención en la literatura en comparación con otras modalidades que se involucran de manera directa con las características principales de estos trastornos. Las principales alteraciones que se reportan, a través de los cuidadores, son las conductas de evitación hacia el tacto ligero, sea generado por personas u objetos; y por el contrario, se reporta una disminución en percepción de estímulos dolorosos (Marco et al., 2011).

Mediante la aplicación del perfil sensorial corto (SSP) en reportes de los padres de infantes con trastornos del neurodesarrollo, se ha reportado una mayor prevalencia de déficits táctiles en los grupos con TEA y SXF, sin observar diferencia entre ambos grupos. Además, estos déficits presentan una correlación positiva con las conductas adaptativas, sin mostrar ninguna relación con el nivel de desarrollo o cociente intelectual (Rogers et al., 2003). Utilizando el mismo instrumento en niños de edad escolar, Ashburner y colaboradores (2008) reportaron que el puntaje del SSP explica el 47% de la varianza en el desempeño académico, existiendo

una correlación negativa entre la hipersensibilidad y la presencia de déficits cognitivos, inatención y conductas de hiperactividad .

Dados los diversos fenotipos de responsividad táctil reportados en los TEA, Foss-Feig y colaboradores (2012) evaluaron la relación de estos patrones de responsividad con las características principales de los TEA. Ellos encontraron una correlación entre el fenotipo de hiporresponsividad y la búsqueda de estimulación con la presencia de déficits sociales y de comunicación severos, y en menor medida con la presencia de conductas repetitivas; mientras que el fenotipo de hiperresponsividad no correlaciona con ninguna otra característica de los TEA (Foss-Feig et al., 2012).

Cascio y colaboradores (2016) evaluaron en niños la defensividad táctil y el nivel de agrado en relación con el tipo de estímulo y la región de estimulación. La defensividad táctil se caracteriza por una hiperresponsividad y una respuesta emocional negativa ante el tacto, la cual es una forma de expresión de las alteraciones de procesamiento sensorial en los trastornos del desarrollo (TD). En este estudio encontraron que los grupos con TD y TEA presentan una mayor defensividad táctil acompañado con niveles de agrado menores, observando que el sitio de estimulación predice la conducta defensiva mientras que el tipo de estímulo predice el nivel de agrado. Además, fue posible distinguir al grupo con TEA por presentar mayores niveles de defensividad ante los estímulos más agradables y aquellos con connotación social, los cuales presentan una correlación positiva con el nivel de severidad de los déficits sociales.

La sensibilidad táctil en la palma de la mano y el antebrazo (este último presenta inervaciones asociadas al “tacto social o afiliativo”) se evaluó en adultos con TEA (C. Cascio et al., 2019). No se encontraron diferencias en los umbrales de detección de tacto suave ni de temperaturas inocuas, proporcionando valores hedónicos similares a los del grupo control. No obstante, el grupo con TEA presenta un aumento en la sensibilidad de estímulos vibrotáctiles en el antebrazo y de temperaturas nocivas en ambas áreas de estimulación (C. Cascio et al., 2008). En otro estudio, mediante el cociente de percepción sensorial (SPQ) se observó en adultos con TEA una hiperresponsividad sensorial en adultos con TEA, misma que presenta una correlación positiva con el puntaje del cociente del espectro autista (ASQ), lo que determina la severidad de los TEA (Tavassoli et al., 2014).

La mayoría de los estudios de caracterización sensorial no distinguen entre el tipo de trastorno, es decir, si se trata de un caso de TEA idiopático (TEA-i) o sindrómico. En un estudio reciente, caracterizaron el fenotipo sensorial de niños con SPM y los compararon con niños con TEA-i y niños de desarrollo neurotípico. Por medio del instrumento de evaluación sensorial para trastornos del neurodesarrollo, identificaron un fenotipo predominante de hiporreactividad en el grupo con SPM, mientras que el grupo con TEA-i presentaba un fenotipo preferente de hiperreactividad (Tavassoli et al., 2021). Este trabajo nos abre un nuevo panorama para la caracterización específica de los TEA, añadiendo posibles relaciones genotipo-fenotipo para la determinación de los mecanismos que subyacen a distintos síntomas y su espectro (Fig.2).

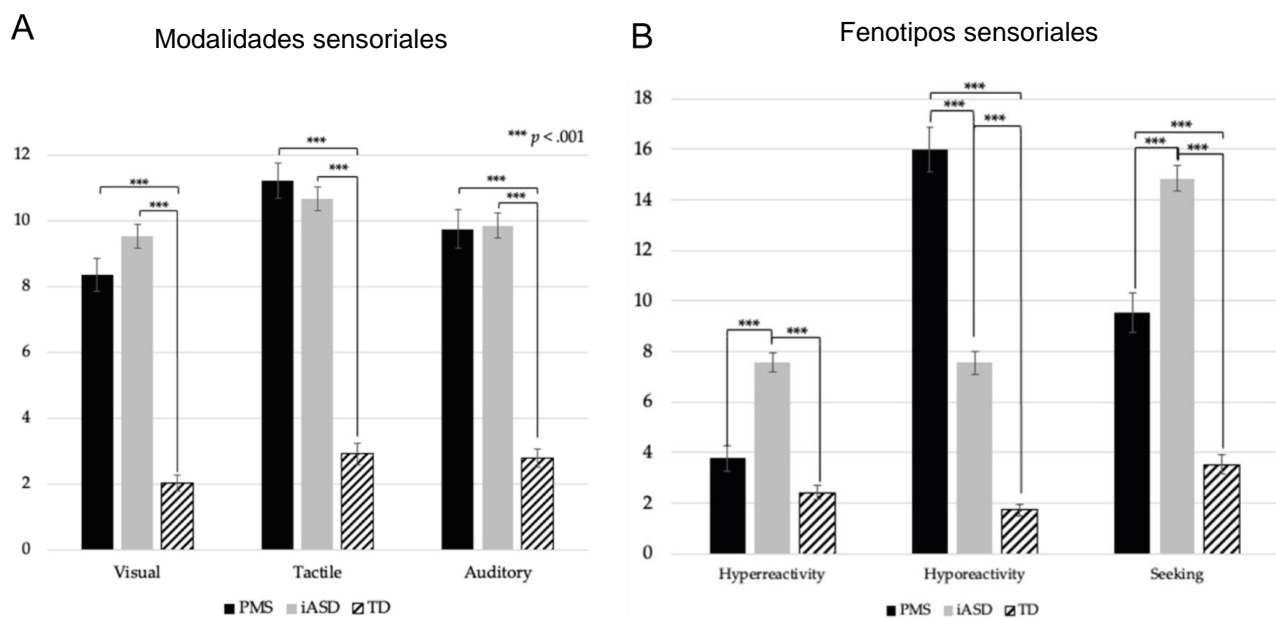


Fig. 2 Hiposensibilidad en pacientes jóvenes con Síndrome de Phelan-McDermid A) Déficitis sensoriales en diferentes modalidades en pacientes con Síndrome de Phelan McDermid PMS y TEA idiopático (iASD) en comparación con personas de desarrollo neurotípico (TD) evaluado mediante el instrumento de evaluación sensorial para trastornos del neurodesarrollo. **B)** Fenotipo sensorial en los diferentes grupos, hiposensibilidad en pacientes con PMS en comparación con pacientes con TEA idiopático (iASD) y desarrollo neurotípico (TD). SPM en color negro, iASD en color gris y TD en patrón rayado. Tomado y editado de (Tavassoli et al., 2021).

A pesar de que ya han sido parcialmente caracterizados los patrones de reactividad táctil presentes en los TEA tanto en niños como en adultos, aún se desconocen sus bases neurobiológicas. La disminución en la inhibición feed-forward (IFF) de la vía tálamo-cortico-

cortical se ha propuesto como uno de los mecanismos que subyacen los déficits de los TEA (Tavassoli et al., 2016). La IFF es una característica de la organización funcional cortical que consiste en la inhibición gabaérgica de neuronas vecinas por neuronas inhibitorias corticales que reciben proyecciones excitatorias talámicas, facilitando la excitación de las neuronas del área de excitación talámica, y por ende, se genera un aumento en el umbral de detección (Swadlow, 2003).

Tavassoli y colaboradores (2016) evaluaron los umbrales de detección táctil estáticos y dinámicos como un acercamiento para evaluar la IFF. El condicionamiento subumbral genera un aumento en el umbral dinámico de detección, por lo que al comparar este nuevo umbral (dinámico) con el umbral estático se genera una métrica que infiere IFF. De manera que entre mayor sea la diferencia entre los umbrales mayor será la IFF. En este estudio los niños con TEA presentaban umbrales estáticos más altos y cocientes de umbral (dinámico/estático) menores comparados con niños de desarrollo neurotípico (Tavassoli et al., 2016). Esta disminución en el cociente podría ser un indicativo de una IFF gabaérgica reducida. Además, en este estudio encontraron una correlación entre el umbral estático y el puntaje del ASQ, lo que sugiere que a menor inhibición mayor es la severidad de los síntomas de los TEA (Tavassoli et al., 2016).

Relacionado con las bases neurobiológicas que subyacen estas alteraciones, por medio de resonancia magnética funcional (fMRI) se ha observado un aumento en la variabilidad de la actividad ante estimulación táctil en adultos con TEA (Dinstein et al., 2012), lo que podría sugerir un aumento de ruido en los circuitos neuronales (Rubenstein & Merzenich, 2003). También se han reportado diferencias en la codificación de los mapas corticales (Mehmet A Coskun et al., 2013; Mehmet Akif Coskun et al., 2009), lo que sugiere cambios en la conformación de los circuitos de procesamiento.

Existen muchas variaciones en los reportes de los fenotipos sensoriales, esto se puede deber a muchos factores diferentes, desde la sensibilidad de los instrumentos de reporte, hasta la falta de caracterización de los grupos, ya que al tratarse de un espectro existe mucha variabilidad en todos los síntomas de los TEA, por lo que sería necesario parear a los participantes no solo por edad, sexo e IQ (coeficiente intelectual), sino también sería necesaria una caracterización completa de los rasgos de los TEA para poder armar grupos comparables entre sí.

2.4 Relevancia del procesamiento somatosensorial en el neurodesarrollo

Dado a que vivimos en un mundo donde es necesario un constante intercambio de información entre el organismo y su entorno para la supervivencia, el procesamiento e integración de información sensorial en representaciones perceptivas adecuadas es uno de los bloques base a partir de los cuales se desarrollan las funciones cognitivas superiores. La incapacidad de formar representaciones perceptuales precisas y significativas de nuestro entorno puede generar un efecto negativo en el desarrollo del resto de los procesos cognitivos. Es por este motivo que se ha propuesto que los déficits sensoriales, en etapas temprana del desarrollo, podrían ser los causantes de las alteraciones en el desarrollo de las funciones cognitivas superiores que se observan en los TEA (Baum et al., 2015).

2.4.1 Desarrollo, maduración y mantenimiento de circuitos

A medida que el cerebro se desarrolla, billones de neuronas forman conexiones sinápticas entre ellas con una gran precisión para poder crear circuitos neuronales funcionales (Tau & Peterson, 2010). Para establecer los circuitos primero es necesario que las neuronas lancen sus proyecciones a regiones blanco para formar las vías de procesamiento, sin embargo, en primera instancia estas proyecciones son imprecisas y deben de pasar por un proceso de refinamiento para alcanzar un circuito maduro funcional (Tau & Peterson, 2010). Esta fase de formación y refinación de los circuitos es dependiente de la actividad neuronal, ya que al interrumpirse se observa un efecto directo en el refinamiento de los circuitos (Jamann et al., 2018).

Existen una basta literatura que reporta la relevancia de la actividad neuronal, tanto espontanea como evocada, para la formación y maduración de los circuitos neuronales (Kim et al., 2020). Las dinámicas de los circuitos de procesamiento sensorial que presentan plasticidad son sensibles a la experiencia sensorial tanto en etapas del desarrollo como en la etapa adulta. La actividad espontánea y evocada regula desde los cambios morfológicos en los dominios dendríticos hasta los cambios funcionales en las propiedades sinápticas (Jamann et al., 2018).

Los dos modelos más conocidos para estudiar el efecto de la experiencia sensorial en la remodelación de los circuitos neuronales son la privación sensorial y la sobreestimulación

por diversos protocolos. En la modalidad somatosensorial el corte de las vibrisas conlleva a una remodelación de la representación somatotópica a nivel de la corteza somatosensorial primaria (S1) tanto en etapas postnatales tempranas como en adultos (Marik et al., 2010). En el caso de la estimulación repetida de las vibrisas, esta genera un aumento en el número de contactos sinápticos y cambios en la expresión de receptores en la postsinapsis de la corteza S1 (Jamann et al., 2018).

En los primeros años de vida, la interacción entre madre e hijo es de gran importancia, se ha identificado que las entradas somatosensoriales táctiles también promueven el desarrollo y conectividad de áreas cerebrales (Brauer et al., 2016) que se asocian a los procesos de cognición social o al “cerebro social” (Pelphrey et al., 2011), lo cual es consistente con la valencia socio-afectiva que tiene esta modalidad sensorial en los mamíferos. Por lo tanto, las alteraciones en los circuitos sensoriales podrían contribuir a la formación de alteraciones en los circuitos de cognición social, lo que conllevarían a los déficits sociales característicos de los TEA.

2.4.2 Desarrollo de capacidades cognitivas

De acuerdo con la teoría de integración sensorial (Ayres & Robbins, 2005), la integración sensorial es un proceso crítico que afecta el neurodesarrollo. Las alteraciones a nivel de procesamiento sensorial unimodal podrían contribuir a deficiencias en las funciones superiores de integración, por lo que la presencia de déficits en el procesamiento básico podría afectar la capacidad de adaptar las respuestas dependiendo del contexto y, por lo tanto, afectar la funcionalidad en el día a día (Baum et al., 2015; Pastor-Cerezuela et al., 2020). La teoría de integración sensorial propone que el procesamiento sensorial y las funciones cognitivas se pueden considerar dentro de una estructura jerárquica donde el procesamiento sensorial se encuentra en la base y las funciones cognitivas se encuentran en la punta (Baum et al., 2015; Lázaro & Berruezo, 2009) (Fig.3).

El procesamiento sensorial es la base en la cual se construye el sistema cognitivo. El procesamiento de la información se lleva a cabo en dos sentidos bottom-up y top-down, refiriendo al procesamiento mediado por estímulos y aquel mediado por el conocimiento, ambos son fundamentales para el correcto funcionamiento de las capacidades cognitivas y las funciones ejecutivas (Pastor-Cerezuela et al., 2020).

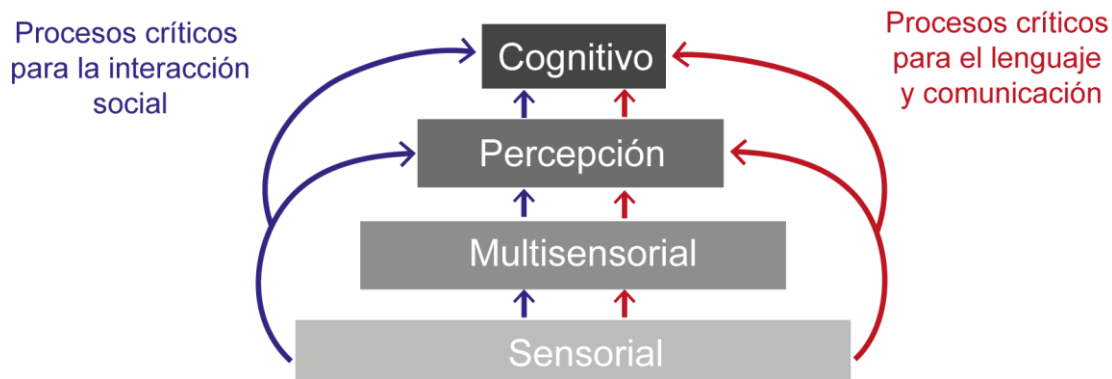


Fig. 3 Bases del procesamiento cognitivo Mapa conceptual de la relación que existe entre el procesamiento sensorial y procesos cognitivos “superiores”. Las representaciones sensoriales son la base para formar representaciones multisensoriales, que, a su vez son el sustrato para la percepción y los procesos cognitivos. El lenguaje y habilidades sociales dependen en la convergencia de estas representaciones, por lo que el estudio del procesamiento e integración sensorial es indispensable para entender los mecanismos detrás de los déficits en las habilidades sociales y el lenguaje. Tomado y editado de (Baum et al., 2015).

La teoría de disfunción ejecutiva (Hill, 2004) describe que las personas con TEA presentan déficits en funciones ejecutivas, lo que se define como una variedad de procesos cognitivos interrelacionados para la coordinación de pensamientos, emociones y conductas que son desencadenados en la resolución de nuevas tareas o problemas complejos (Robinson et al., 2009). La relación entre procesamiento sensorial y el funcionamiento ejecutivo se reportó en adultos sin diagnóstico clínico (Humes et al., 2013), y en niños (Adams et al., 2015).

Mikkelsen y colaboradores (2018) reportaron una relación entre la presencia de alteraciones sensoriales, el desempeño en tareas ejecutivas y las habilidades sociales presentes en niños con TEA, dentro de un ambiente escolar. Wodka y colaboradores (2016) reportaron una correlación entre las alteraciones del procesamiento somatosensorial y la atención, lo que sugiere que el procesamiento sensorial es multifacético y puede reflejar un déficit global en las capacidades de regulación de la conducta, como lo es la atención. A pesar de la clara relación entre estos procesos todavía se desconocen los mecanismos neurobiológicos de estos déficits y su interrelación.

Dada la relación que se observa entre los déficits sensoriales y los déficits cognitivos presentes en los TEA, y que los déficits sensoriales aparecen antes del desarrollo y maduración de las capacidades cognitivas, Pastor-Cerezuela y colaboradores (2020) evaluaron la posibilidad de predecir los déficits cognitivos y ejecutivos a partir de los déficits sensoriales presentes en niños con TEA, dentro de un contexto escolar. Ellos encontraron que es posible predecir a

partir de las alteraciones en el procesamiento sensorial los déficits cognitivos, en los dominios de control inhibitorio, atención sostenida y memoria a corto plazo. Por lo que una intervención temprana de las alteraciones en el procesamiento sensorial podría generar un rescate de las funciones ejecutivas y los déficits cognitivos presentes en los niños con TEA.

2.4.3 Desarrollo de habilidades socioafectivas

Los déficits en las habilidades sociales es el principal signo que caracteriza a los TEA, aunque existen muchas teorías que intentan explicar estas dificultades como la teoría de la mente (Baron-Cohen et al., 1985) y la hipótesis del “cerebro social” alterado (Pelphrey et al., 2011), ninguna de ellas ha sido comprobada. Por otro lado, Ronconi y colaboradores (2016) proponen un cambio de perspectiva que se basa en la idea de que los déficits sociales y de comunicación presentes en los TEA pueden abordarse con mayor eficiencia empezando por comprender las alteraciones en las funciones básicas, como el procesamiento e integración sensorial y la atención, considerándolas como la base para el desarrollo de las funciones cognitivas superiores.

Las conductas sensoriales y sociales pueden surgir a partir de mecanismos compartidos y/o influyen recíprocamente la una en la otra a lo largo del desarrollo de los individuos. Esta relación se hace evidente en los reportes de alteraciones en la sensibilidad a estímulos que predicen el desarrollo de la atención compartida y el lenguaje, el juego social, aumento en las conductas de evitación, temperamento negativo y severidad de los déficits sociales en personas con TEA (Thye et al., 2018).

El tacto es considerado una de las maneras más básicas por las cuales un individuo interactúa con su entorno. Este juega un rol importante en la comunicación, en la formación de relaciones interpersonales, ambas capacidades alteradas en los TEA. Las alteraciones táctiles se han relacionado con los déficits sociales y conductuales, por ejemplo, la búsqueda de estimulación táctil predice el nivel de déficits sociales, al igual que la hiporreactividad se ha asociado a peores habilidades sociales y de comunicación no verbal (Foss-Feig et al., 2012).

Alteraciones en el procesamiento táctil durante la infancia temprana pueden desencadenar déficits críticos, en especial, en la habilidad de crear lazos afectivos y apego emocional. Las personas con TEA que presentan apego emocional tienden a presentar menor severidad en

los síntomas, en comparación con aquellos individuos que no lo presentan (Capps et al., 1994). Dada la relevancia del procesamiento táctil en el correcto desarrollo de las habilidades sociales y de comunicación, el estudio de los circuitos que subyacen estos déficits es primordial para poder desarrollar un abordaje terapéutico temprano de los déficits sensoriales que podría significar una mejora en estas habilidades, punto que sería crítico para mejorar la funcionalidad y por ende calidad de vida de las personas con TEA.

2.5 Sistema somatosensorial

La información somatosensorial es indispensable para la supervivencia e interacción de un organismo con su medio ambiente, el sistema somatosensorial se encarga de recolectar información del medio interno y externo a través de receptores ubicados en todo el organismo. En los mamíferos, el cerebro presenta una organización estructural de la información del entorno, en la modalidad somatosensorial esta se organiza en mapas somatotópicos que permiten la representación del organismo (Schott, 1993). Esta organización de las vías de procesamiento somatosensorial se encuentra, en cierta medida, conservadas entre especies (Kaas, 1989), lo cual ha permitido el estudio de las mismas en distintos modelos animales.

2.5.1 Divisiones funcionales

El sistema somatosensorial se divide en subsistemas que procesan distintos tipos de estímulo: estímulos mecánicos táctiles, estímulos térmicos, estímulos nociceptivos y propioceptivos; a través de diversos receptores especializados ubicados en todo el organismo (Hlushchuk, 2015). Esta distinción de subsistemas, dentro de la misma modalidad, se debe a que existen diferencias en los sustratos neurobiológicos que subyacen a cada una de estas vías de procesamiento. Por otra parte, la división en subsistemas permite una mejor caracterización de los circuitos involucrados, así como el uso de protocolos de estimulación específicos para cada uno de los subsistemas.

2.5.2 Vías de procesamiento táctil

Uno de los modelos más utilizados para el estudio de las vías de procesamiento táctil son los roedores, donde la información de esta modalidad proviene principalmente de las vibrisas,

las cuales se abaten para sensar el medio ambiente recolectando información espacial y de textura (Adibi, et al., 2012; Aronoff et al., 2010) . La información del medio es recolectada por los mecanorreceptores de la piel y viaja a través de tres vías paralelas que llegan a las cortezas somatosensoriales (Fig.4).

En la primera vía, la vía lemniscal, la información proveniente de las vibrisas y el resto de la cabeza viaja a través del nervio trigémino hasta llegar al núcleo principal del nervio trigémino, donde se pueden observar estructuras que mantienen la organización topográfica de las vibrisas llamadas barreletes (Veinante et al., 2000). De ahí salen proyecciones hacia el núcleo ventral posterior del tálamo en su parte dorsomedial (VPMdm). En esta área se mantiene una representación topográfica en estructuras llamadas barreloides, estos a su vez proyectan hacia los barriles en la capa IV de la corteza somatosensorial primaria (S1) (Adibi, 2019).

En la segunda vía, extralemniscal, la información llega al núcleo interpolar del nervio trigémino en su parte caudal desde donde se proyecta al núcleo ventral posterior en su parte ventrolateral (VPMvl) y surgen proyecciones hacia la corteza somatosensorial secundaria (S2) y hacia S1, pero no a los barriles propiamente si no al septum que es el área entre los barriles (Adibi, 2019).

Por último, en la vía paralemniscal la información llega al núcleo interpolar del nervio trigémino en su parte rostral desde donde surgen proyecciones hacia el núcleo posterior medial del tálamo (POm) y continúan hacia la capa V de S1, S2 y cortezas motoras.

El núcleo reticular talámico (NRT) recibe entradas de la capa VI de S1, colaterales de VPM y POm. El NRT manda proyecciones inhibitorias a VPM, generando una inhibición entre barreloides. En las neuronas que proyectan a VPM se mantiene la organización somatotópica (Lam, Y. W., and Sherman, 2007).

En S1, a partir de los barriles en capa IV surgen proyecciones hacia la zona supragranular capa II/III manteniéndose en la misma columna, de la zona del septum surgen proyecciones hacia la capa II/III, S2 y corteza motora primaria (M1). De la capas II/III surgen proyecciones hacia barriles adyacentes, capa V, S2, M1, M2, corteza de asociación perirrinal, estriado dorsolateral (Kim & Ebner, 1999; Lam & Sherman, 2007).

En el caso de la información somatosensorial del resto del cuerpo, esta llega al ganglio de la raíz dorsal de la médula espinal (neurona sensorial primaria), donde hace sinapsis con la neurona sensorial secundaria que lleva la información hasta el núcleo grácil y cuneiforme del tallo cerebral, desde donde se envían proyecciones decusándose en el lemnisco medio hasta llegar al núcleo ventral posterolateral del tálamo (VPL) donde se mantiene la organización somatotópica, enviando proyecciones a S1 y S2 (Seelke et al., 2012).

La región comprendida por el VPM y VPL es conocida como el complejo ventrobasal (VB) talámico, corresponde a los núcleos talámico de orden primario del procesamiento somatosensorial recibiendo información de todo el cuerpo, mientras que el núcleo talámico de orden secundario corresponde al núcleo POm que, de igual manera, recibe información de todo el cuerpo (Lam, Y. W., and Sherman, 2007).

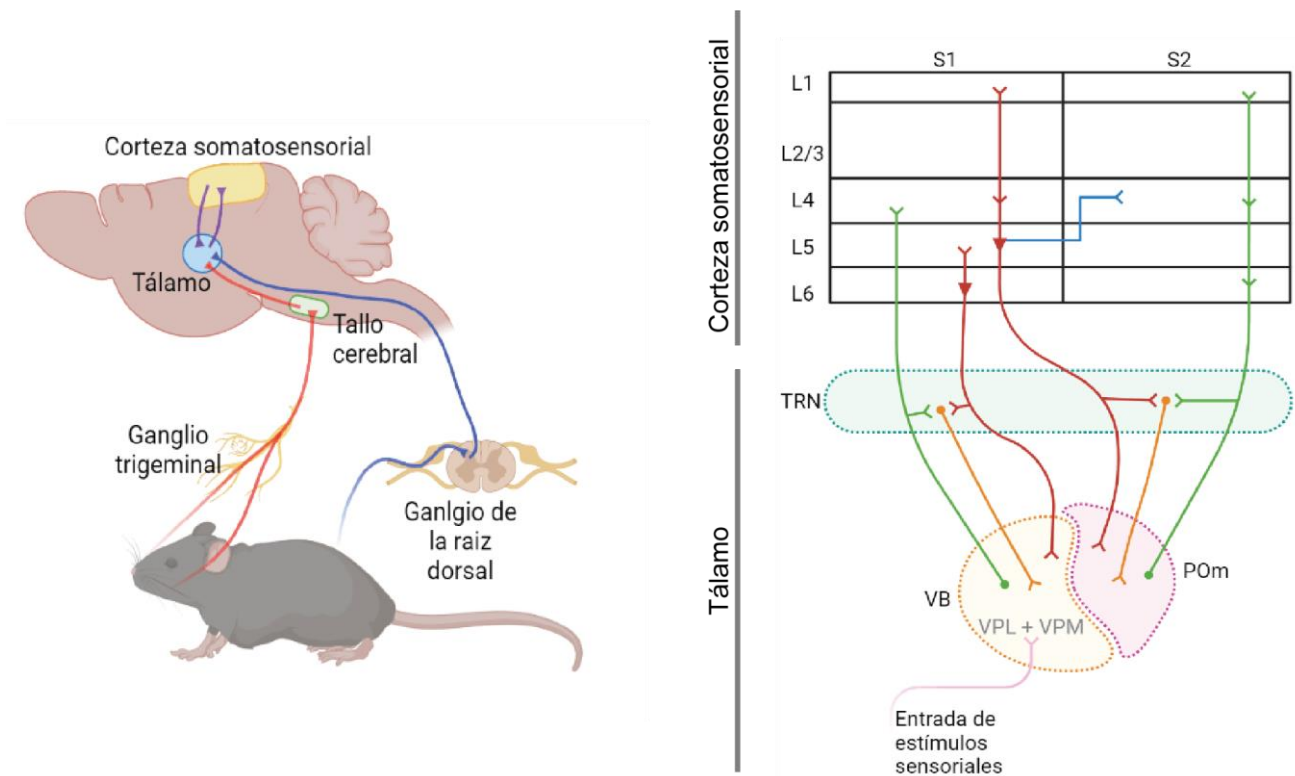


Fig. 4 Procesamiento somatosensorial táctil simplificado. (Izquierda) División de las vías de procesamiento táctil: la información de las vibras, el rostro y la cabeza (vía roja), la información proveniente del resto del cuerpo (vía azul). Ambas vías convergen en los núcleos del tálamo desde donde surgen proyecciones a la corteza somatosensorial. (Derecha) Circuitos talámico-cortico-talámicos del procesamiento somatosensorial entre el complejo ventrobasal (VB) integrado por el núcleo VPM y VPL, POm, el núcleo reticular (TRN) y las cortezas S1 y S2.

2.5.3 Sistema tálamo-corteza

Las asas cortico-talámicas y talamocorticales juegan un papel importante en la dinámica de respuesta ante estímulos sensoriales. En estado alerta este procesamiento también se ve afectado otros procesos como memoria, actividad motora y estados de motivación (Pais-Vieira et al., 2013; Pantoja et al., 2007). Por lo tanto, el procesamiento somatosensorial es dependiente del tiempo y el estado de la red, se piensa que estas asas cortico-talámicas y talamocorticales son las encargadas de esta modulación (Nicoletis, 2005), ya que se ha encontrado que la manipulación de estructuras, pertenecientes a estos circuitos, durante tareas de discriminación táctil, tiene como consecuencia un cambio en la dinámica de respuesta de S1, S2, VPM y P0m y por ende en la discriminación táctil (Pais-Vieira et al., 2015).

Una desregulación en estas asas podría subyacer a las alteraciones en el procesamiento somatosensorial presentes en los TEA. Para estudiar a profundidad los circuitos implicados en la fisiopatología de los trastornos se han generado modelos murinos que recapitulan los síntomas característicos de los TEA. Esto se logra mediante la manipulación de genes codificantes para proteínas sinápticas cuyas alteraciones están relacionadas con estos trastornos (Abrahams & Geschwind, 2008; Bourgeron, 2009).

2.6 Alteraciones en los circuitos cortico-talámicos de procesamiento táctil en los TEA y sus modelos

El procesamiento de la información somatosensorial involucra varias áreas cerebrales, en particular las cortezas fronto-parietales y el tálamo (Reichova & Sherman, 2004). Por medio de estudios de neuroimagen, se identificaron conexiones cortico-talámicas atípicas en niños con TEA (Nair et al., 2013); mientras que el análisis de tractografía reportó una correlación negativa entre el puntaje obtenido en la prueba ADOS (utilizada para el diagnóstico y clasificación de los TEA, a mayor puntaje mayor severidad) y la magnitud de difusividad en los tractos fronto-talámicos (Nair et al., 2013) (Fig.5), apoyando la idea de la presencia de circuitos alterados en los trastornos y los diferentes grados de alteración como posibles responsables de la heterogeneidad del espectro.

Nair y colaboradores (2021) evaluaron la conectividad funcional y estructural de estas redes cortico-talámicas en etapas del desarrollo postnatal temprano (6 semanas de edad), previo a

la aparición de los síntomas característicos de TEA. En bebés con alto riesgo de TEA familiar encontraron una disminución en la conectividad funcional entre la corteza prefrontal y el tálamo, mientras que en la cortezas occipitales y parietales se observa una hiperconectividad

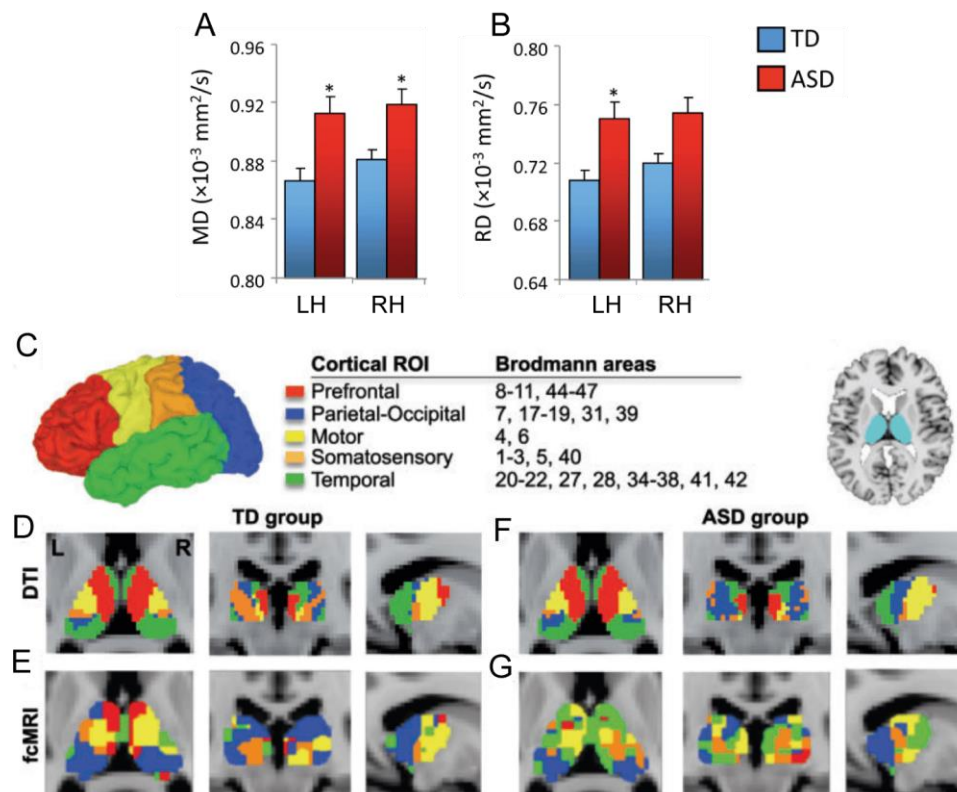


Fig. 5 Alteraciones cortico-talámicas en pacientes con TEA **A)** Difusividad media de los tractos tálamo-Corteza somatosensoriales en hemisferio derecho (RH) e izquierdo (LH). **B)** Difusividad radial de los tractos tálamo-Corteza somatosensoriales. **En color rojo el grupo con TEA (ASD) y en color azul el grupo de desarrollo neurotípico (TD).** **C)** Parcelación cortical del cerebro y sus áreas de Brodmann correspondientes. **D y F)** Parcelación del tálamo en base sus conexiones corticales mediante tractografía probabilística en TD y con ASD. **E y G)** Parcelación del tálamo en base su conectividad funcional con corteza resonancia magnética funcional en niños TD y ASD. Tomado y editado de (Nair et al., 2013).

con el tálamo. De igual manera se reportaron alteraciones en la integridad de la materia blanca de los tractos cortico-talámicos en bebés con alto riesgo de TEA familiar. Además, las alteraciones en la conectividad a las 6 semanas de edad predicen el desarrollo de los déficits sociales entre los 9-36 meses de edad, siendo la conectividad aberrante de las vías cortico-talámicas un posible marcador temprano para los TEA (Nair et al., 2021).

Green y colaboradores (2015) estudiaron la actividad cerebral que subyace la hiperresponsividad táctil presente en jóvenes con TEA mediante resonancia magnética funcional (fMRI). Los resultados mostraron una mayor activación de S1 y la amígdala, esta actividad presentó una correlación positiva con el puntaje de hiperresponsividad reportados

por los participantes. Adicionalmente se observó una disminución en la habituación a los estímulos táctiles en S1 y la amígdala, en el grupo de jóvenes con TEA que presentaba hiperresponsividad en comparación con aquellos pertenecientes al espectro que no presentaba hiperresponsividad (Green et al., 2015).

Dada la complejidad de los circuitos de procesamiento somatosensorial táctil, y las limitaciones que presenta su estudio en humanos, resulta conveniente trasladar el estudio a los modelos animales. Gracias a la existencia de múltiples modelos animales de TEA, se ha logrado avanzar en el estudio de las bases neurobiológicas que subyacen estos déficits, permitiendo el uso de técnicas invasivas que nos otorgan más información para entender los diferentes mecanismos y vías involucradas.

En el modelo de SXF, *Fmr1*^{-/-}, se ha reportado una respuesta motora exagerada ante la estimulación de las vibrisas en edades tempranas (Dp14-16), mientras que en ratones adultos se reportó un aumento en las conductas de evitación ante un estímulo táctil inocuo, como signo de defensividad táctil (He et al., 2017). Mediante imagenología de Ca²⁺ *in vivo* en la capa II/III de S1, no se observaron diferencias en la actividad evocada global, pero sí un menor número de neuronas activas, así como un déficit en la adaptación ante estimulación repetida de las vibrisas, lo cual también se reporta en adultos (He et al., 2017). Estos resultados sugieren que alteraciones en la adaptación de las respuestas en los circuitos corticales sensoriales podrían ser el sustrato de la defensividad táctil.

Chen y colaboradores (2020) observaron un aumento en la actividad de las neuronas piramidales de S1 al igual que una reducción en la actividad de las interneuronas corticales utilizando imagenología de Ca²⁺ en el modelo de SPM *Shank3B*^{-/-} (Fig.6G, H), sugiriendo que las alteraciones de las interneuronas gabaérgicas a nivel cortical juega un papel importante en la hiperreactividad, ante la estimulación de las vibrisas (Fig.6F). Las alteraciones en la actividad de las interneuronas han sido reportadas en varios modelos experimentales de TEA (Chao et al., 2010; Gogolla et al., 2014; Gonçalves et al., 2013; Zhang et al., 2014), e incluso algunos estudios lo han relacionado con déficits en la integración multisensorial (Gogolla et al., 2014; Orefice et al., 2016).

Por el contrario, Balasco y colaboradores (2021) reportaron déficits en la capacidad de discriminación de texturas, al igual que una hiporreactividad ante la estimulación de las

vibrisas en el modelo $Shank3b^{-/-}$ (Fig.6B), mismo fenotipo que se ha reportado en jóvenes con SPM (Tavassoli et al., 2021). Este fenotipo es acompañado por una disminución de la actividad neuronal de S1 e hipocampo (Fig.6C, D), evaluada mediante hibridación *in-situ* del gen de expresión temprana *c-fos* (Balasco et al., 2021), sugiriendo que las alteraciones en la actividad cortical juegan un papel en los déficits táctiles presentes en los TEA.

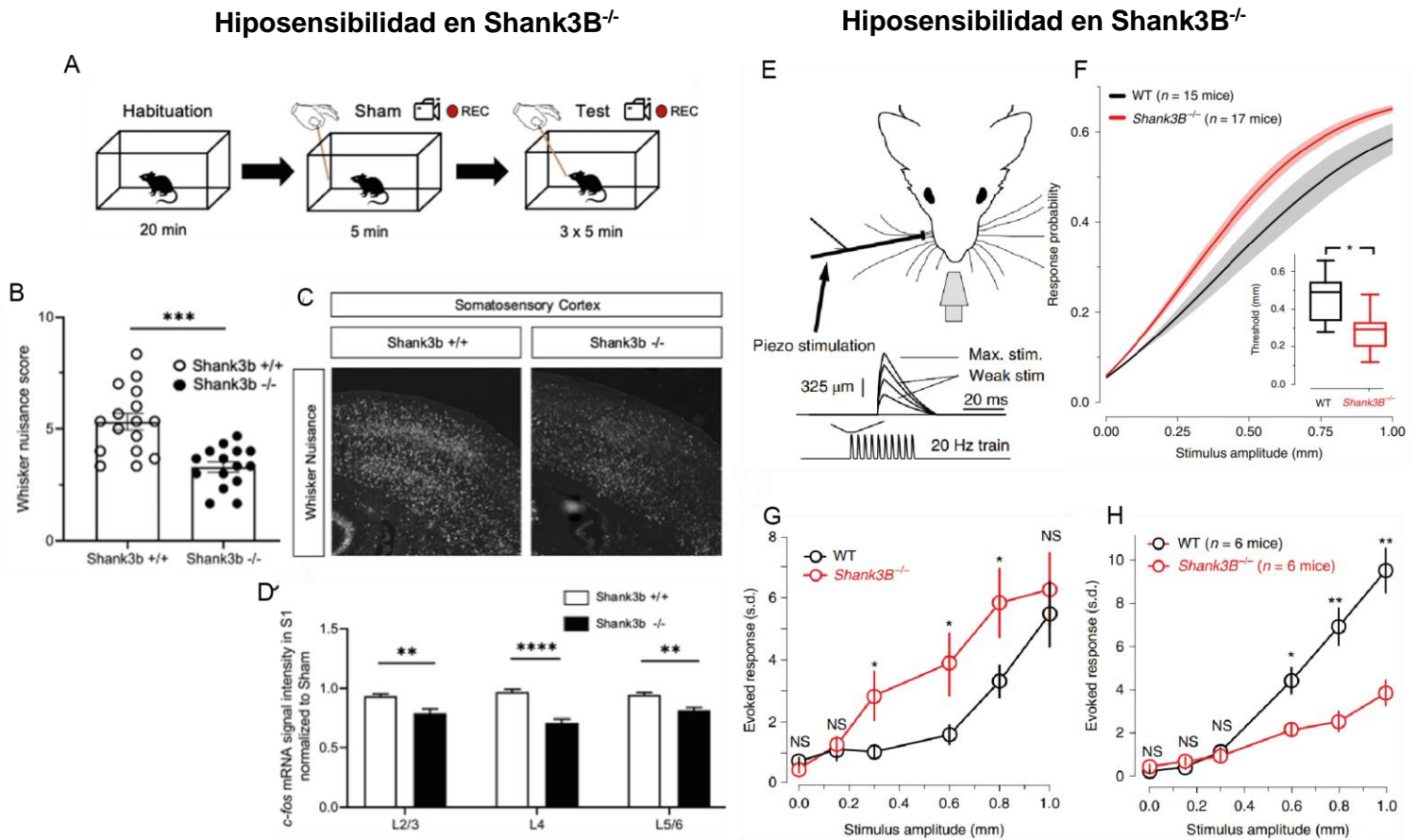


Fig. 6 Resultados contradictorios del fenotipo sensorial en el modelo $Shank3B^{-/-}$. **A)** Esquema del paradigma conductual de molestia de vibrisas. **B)** Puntaje en la prueba de molestia de vibrisas, el grupo $Shank3B^{-/-}$ presenta un menor puntaje que corresponde a un perfil de hiposensibilidad. **C)** Imágenes representativas de hibridación *in situ* de *c-fos* en la corteza S1. **D)** Cuantificación de la intensidad de señal de *c-fos* normalizada, el grupo $Shank3B^{-/-}$ presenta una reducción de la señal que corresponde a una hipoactividad. Grupo $Shank3B^{+/+}$ en color blanco y en color negro el grupo $Shank3B^{-/-}$. **E)** Paradigma conductual detección de estímulos vibro táctiles en vibrisas. **F)** Curvas psicométricas de detección táctil, el grupo $Shank3B^{-/-}$ presenta un umbral de detección menor, indicando hipersensibilidad. **G)** Comparación de respuestas evocadas de neuronas excitatorias en las diferentes amplitudes de estimulación, el grupo $Shank3B^{-/-}$ presenta un mayor número de respuestas indicando hiperactividad. **H)** Comparación de respuestas de neuronas inhibitorias evocadas en las diferentes amplitudes de estimulación, el grupo $Shank3B^{-/-}$ presenta un menor número de respuestas indicando hipoactividad. Grupo WT en color negro y en color rojo el grupo $Shank3B^{-/-}$. Tomado y editado de (Balasco et al., 2021; Q. Chen et al., 2020).

Los resultados del grupo de Chen (2020) y Balasco (2021) resultan contradictorios. Estos resultados sugieren la presencia de variaciones en la respuesta sensorial dentro del mismo modelo, las cuales podrían ser consecuencia de los diferentes circuitos involucrados en los paradigmas conductuales empleados; lo que abre la incógnita de si los circuitos involucrados en tareas que requieren entrenamiento y procesos de atención dirigida a una meta, como es el caso en el trabajo de Chen y colaboradores (2020), son diferentes a los circuitos involucrados en paradigma de estimulación “naturalista” como el empleado por Balasco (2021). Otra posible explicación de estas variaciones en el fenotipo sensorial y de su sustrato neurobiológico podría deberse incluso a variaciones en los perfiles sensoriales dentro del modelo, debido al espectro que se observa en los pacientes.

A pesar de que en los TEA y los modelos experimentales se han descrito varios déficits sensoriales en diferentes modalidades, no existen estudios que evalúen el papel que juega el tálamo, estructura que resulta crucial en el procesamiento sensorial. La existencia de alteraciones en los circuitos talamocorticales podría ser la responsable de los cambios en la percepción y respuesta a estímulos somatosensoriales táctiles que se observan en los TEA.

3. Planteamiento del problema

Las personas con TEA presentan alteraciones heterogéneas en el procesamiento somatosensorial táctil, a pesar de que algunos estudios comienzan a explorar las bases neurobiológicas que subyacen a estos déficits sensoriales, aún se desconoce el papel que juegan los circuitos tálamo-corticales.

Dada la relevancia del procesamiento somatosensorial en el desarrollo de las habilidades cognitivas y socio-emocionales, déficits centrales de este tipo de trastornos, resulta fundamental el estudio de estos circuitos para lograr un mejor entendimiento de los déficits sensoriales y su influencia en el desarrollo de las funciones cognitivas. En este proyecto se pretendió evaluar la existencia de alteraciones en la actividad neuronal del complejo ventro-basal (VB) talámico, que pueden ser parte del sustrato neurobiológico que subyace a los déficits táctiles presentes en el modelo de TEA *Shank3B^{-/-}*, abriendo la posibilidad a nuevos abordajes, así como la identificación de ventanas temporales críticas para la implementación

de nuevas estrategias terapéuticas con la finalidad de disminuir los déficits presentes y mejorar la calidad de vida de las personas con TEA.

4. Hipótesis

El modelo $Shank3B^{-/-}$ presenta una hiporrespuesta sensorial ante estímulos táctiles, lo que correlaciona con un perfil de hipoexcitabilidad en las neuronas talámicas del complejo VB.

5. Objetivos

5.1 General

Estudiar la excitabilidad neuronal en el complejo VB talámico que subyace a los déficits somatosensoriales táctiles en el modelo de autismo $Shank3B^{-/-}$.

5.1 Específicos

- Caracterizar el modelo $Shank3B^{-/-}$ para determinar la presencia de conductas tipo autista en animales jóvenes.
- Comparar la percepción táctil en el modelo $Shank3B^{-/-}$ y controles WT de la misma camada.
- Comparar la actividad neuronal del complejo VB talámico mediante registros de patch clamp en el modelo $Shank3B^{-/-}$ y controles WT de la misma camada.

6. Métodos

6.1 Animales

Todos los experimentos se realizaron bajo las pautas y lineamientos de la Norma Oficial Mexicana (NOM-062-ZOO-1999) y todos los protocolos fueron aprobados por el Comité Interno para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio del Instituto de Fisiología Celular (CICUAL-IFC, protocolo VLH151-19). Todos los animales fueron mantenidos bajo condiciones estándares 22°C, 40% de humedad, con un ciclo luz/oscuridad de 12hr (luces encendidas 7:00am) con agua y alimento ad libitum. Para estos experimentos se utilizaron ratones de 21-23 días postnatales (Dp) de la cepa $Shank3^{tm2Gfng}$, de la misma camada, animales $Shank3B^{-/-}$ como grupo experimental y $Shank3B^{+/+}$ (WT) como grupo control. El genotipo se determinó

por medio de PCR utilizando los siguientes oligonucleótidos: reverso KO 21798 (GCT ATA CGA AGT TAT GTC GAC TAG G), reverso WT 21796 (TGA CAT AAT CGC TGG CAA AG) y común 21795(GAG ACT GAT CAG CGC AGT TG).

6.2 Pruebas conductuales

Con el fin de caracterizar las alteraciones conductuales y los déficits somatosensoriales táctiles presentes en el modelo Shank3B utilizamos una batería de pruebas conductuales que se describen a detalle a continuación.

6.2.1 Campo abierto

Al Dp 21-22, se permitió explorar en libre movimiento en una caja (40x40x40cm) durante 90 minutos. Se evaluó el tiempo que el ratón pasa en movimiento, el tiempo que permaneció en el centro y periferia (10cm); la distancia recorrida y el tiempo de exploración en dos patas (Carter & Shieh, 2015). Con el fin de evaluar la presencia de conductas repetitivas se evaluó el tiempo total en el que presentó acicalamiento (Res, 2016), que incluye las conductas de frotar/rascar rostro, orejas y el resto del cuerpo. La distancia y permanencia en cada zona se evaluaron únicamente en los primeros 30 minutos de la prueba, mientras que las conductas (exploración, acicalamiento e inactividad) se evaluaron durante el tiempo total de la prueba. La prueba fue videograbada para ser evaluada posteriormente y el investigador estuvo cegado al genotipo.

6.2.2 Prueba de interacción social

Al Dp 21-22, en una caja (60x40x25cm) dividida en 3 cámaras con compuertas de acceso entre ellas, se dejó explorar en libre movimiento según cada fase de la prueba. Esta se dividió en 3 fases: en la fase 1 se colocó al ratón en la cámara central de la caja durante 5 minutos para habituarlo al entorno; en la fase 2 de novedad social, se liberó el acceso a las 3 cámaras donde en una se le presentó un ratón extraño "E1", con el cual no existió una interacción previa; y por último en la fase 3, de reconocimiento social, se introdujo un segundo ratón extraño "E2" con el fin de evaluar el reconocimiento y la preferencia a la novedad social. Las dos últimas fases tuvieron una duración de 10 min. En las fases 1 y 2 se evaluó, el tiempo de permanencia en cada cámara y el tiempo interacción total con los ratones extraños, así como el tiempo

total de acicalamiento (Carter & Shieh, 2015). La prueba fue videograbada para ser evaluada posteriormente y el investigador estuvo cegado al genotipo.

6.2.3 Remoción de cinta

Al día postnatal 21-22, se colocó al ratón en una caja individual (20x20cm) durante cinco minutos con el fin de habituarlo al entorno. Posteriormente se colocó un trozo de cinta transpore/micropore (5x5mm) en el puente de la nariz por debajo de los ojos del ratón o en cada una de las patas frontales. Posteriormente, este se regresó a la caja durante 2 minutos, tiempo en el cual se registró la latencia de percepción de la cinta, el tiempo de remoción y el tiempo de acicalamiento tras la remoción de la cinta. Se realizaron de dos a tres ensayos los cuales se promediaron para cada sujeto (Bouet et al., 2009). En el caso de presentarse el estímulo en las patas, previo a la evaluación de las conductas, los grupos se separaron según la preferencia de lateralidad del ratón (izquierda o derecha). La prueba fue videograbada para ser evaluada posteriormente y el investigador estuvo cegado al genotipo.

6.2.4 Puff de aire

Para esta prueba las patas traseras de los ratones fueron marcadas con tinta indeleble base de alcohol color rosa (día postnatal 21-22). El ratón se colocó sobre una plataforma de malla dentro de una caja (7.5x4x5cm), dejándolo explorar en libre movimiento durante 5 minutos para habituarlo al entorno. Posteriormente, mediante un microinyector Narishigue IM-300 y un sistema automatizado por medio de controladores Arduino DUE y el software Bonsai Ephys, se presentaron puffs de aire de 200ms de duración en las patas traseras, con intensidad aleatoria (12 posibles intensidades 3.0-12.0psi). Las respuestas se analizaron de manera binaria (presentó una respuesta o no) para construir las curvas psicométricas, y también se clasificaron según su intensidad (0=sin respuesta, 1=respuesta leve, 2=respuesta moderada, 3=respuesta intensa). Las pruebas fueron videograbadas para evaluarse posteriormente y el investigador estuvo cegado al genotipo.

6.3 Obtención y procesamiento de rebanadas de cerebro

Para los registros electrofisiológicos se obtuvieron rebanadas horizontales de cerebro de ratón de la siguiente manera. Se anestesió al animal con una mezcla de ketamina y xilazina

(i.p. 100mg/10mg por Kg de peso) se perfundi6 transcordialmente con soluci6n de sacarosa a punto de congelaci6n (Composici6n en mM: 194 sacarosa, 26 NaHCO₃, 10 Glucosa, 2 MgCl₂, 0.2 CaCl₂, pH 7.4). Con ayuda de un vibratomo, se obtuvieron rebanadas horizontales de 250µm de espesor, que se recolectaron e incubaron en fluido cerebroespinal artificial (Composici6n en mM: 26.0 NaHCO₃, 11.0 Glucosa, 1.0 MgCl₂, 2.5 CaCl₂, pH 7.4) a 37.5°C durante 10 minutos seguido de una recuperaci6n a temperatura ambiente de 45 minutos. Durante todo el experimento se mantuvo el fluido cerebroespinal artificial con una saturaci6n de 95% O₂ y 5% CO₂ con una velocidad de perfusi6n de 2ml/min.

6.4 Registros electrofisiol6gicos

Para los registros electrofisiol6gicos se emple6 la t6cnica de patch clamp en la modalidad de c6lula completa, ya sea en fijaci6n de voltaje o corriente. Las neuronas se observaron con un objetivo de inmersi6n de 60X e iluminaci6n infrarroja conectada a una c6mara y una pantalla. Los registros se realizaron con un amplificador Axopatch 700b de Axon instruments mediante el software Clampex 9.0 para su an6lisis offline. Se utilizaron pipetas de borosilicato con una resistencia de 3-6MΩ, que contienen una soluci6n interna de K-Gluconato (Composici6n en mM: 131 K-Gluconato, 17.5 KCl, 9 NaCl, 1 MgCl₂-6H₂O, 10 HEPES, 1.1 EGTA, 2 ATP-Mg, 0.2 GTP-Na, pH 7.4).

6.5 An6lisis de datos

Los datos de las pruebas conductuales fueron recolectados a trav6s de videograbaciones y se procesaron con un programa desarrollado en Python 3.7. Todos los resultados fueron comparados entre grupos por medio de pruebas t-test de grupos independientes evaluando normalidad mediante la prueba Shapiro-Wilk, en caso de no cumplirse se utiliz6 la prueba no param6trica Mann Whitney U. Todos los datos se analizaron con significancia de 0.05.

El an6lisis de los registros electrofisiol6gicos se llev6 a cabo con el software Clampfit 10.7, MiniAnalysis 6.0 y Python 3.7. Todos los resultados se compararon entre grupos por medio de pruebas t-test de grupos independientes, evaluando la normalidad mediante la prueba Shapiro-Wilk, en caso de no cumplirse se utiliz6 la prueba no param6trica Mann Whitney U. Todos los datos se analizaron con significancia de 0.05.

Los trazos de las corrientes sinápticas se filtraron mediante un filtro Bessel pasa bajas de 8 polos con frecuencia de corte de 100Hz. Los trazos de fijación de corriente fueron filtrados mediante un filtro Butterworth pasa bajas de 8 polos con frecuencia de corte de 750Hz.

Todas las pruebas estadísticas y las gráficas de los resultados fueron realizados mediante un programa desarrollado en Python 3.7.

7. Resultados

7.1 Caracterización del modelo Shank3B^{-/-}

La prueba de campo abierto se realizó para identificar la presencia de conductas asociadas a los TEA, como la presencia conductas repetitivas y un bajo nivel de exploración, así como evaluar los patrones de actividad. Las diferencias entre los grupos experimentales WT y Shank3B^{-/-} se observaron durante los 90 minutos de exploración libre (Fig.7). Los patrones de actividad presentaron una disminución en la distancia recorrida (Fig.7B) y por ende un aumento en el tiempo de inactividad en el grupo Shank3B^{-/-}, patrón que se mantiene a lo largo de la prueba (Fig.7C). La distancia total recorrida presentó una disminución significativa en el grupo Shank3B^{-/-} (Fig.7F) en los primeros 30 minutos de la prueba (WT: 6977.16 ± 525.192cm, Shank3B^{-/-}: 5160.94 ± 393.83cm; p=0.016). No se presentaron diferencias en el porcentaje de tiempo de permanencia entre las zonas centro y periferia (Fig.7D) (centro: WT 10.54 ± 2.33%, Shank3B^{-/-} 5.33 ± 1.62%, p=0.096; periferia: WT 89.38 ± 2.31%, Shank3B^{-/-} 94.66 ± 1.63%, p=0.091).

Con respecto a las conductas asociadas a los TEA, se puede observar una diferencia significativa entre los grupos (Fig.7E). En el grupo Shank3B^{-/-} se observó una disminución del 50% en el tiempo dedicado a la exploración en dos patas (WT 9.78 ± 1.73%, Shank3B^{-/-} 5.00 ± 0.72%, p=0.03), un aumento del 40% en el porcentaje de tiempo de acicalamiento (WT 11.87 ± 1.22%, Shank3B^{-/-} 16.36 ± 1.41%, p=0.032) y un aumento del doble en el tiempo de inactividad (WT 18.21 ± 5.92%, Shank3B^{-/-} 38.43 ± 5.49%, p=0.026).

Los déficits sociales asociados al modelo Shank3B^{-/-}, se evaluaron mediante la prueba de interacción social de tres cámaras (Fig.8). En la fase de “novedad social” (Fig.8A) se evaluó la preferencia al estímulo social, el ratón extraño 1 (E1), versus un estímulo no social, la jaula vacía. En el grupo Shank3B^{-/-} se observó una tendencia a permanecer un mayor porcentaje de

tiempo en la zona central, observando un aumento del 70% en comparación con el grupo WT (WT $36.15 \pm 8.27\%$, $Shank3B^{-/-}$ $61.41 \pm 9.29\%$, $p=0.066$). Por ende, el tiempo de permanencia en la zona del E1 se redujo en un 50% en el grupo $Shank3B^{-/-}$ (WT $32.94 \pm 7.79\%$, $Shank3B^{-/-}$ $16.76 \pm 5.50\%$, $p=0.122$) (Fig.8B).

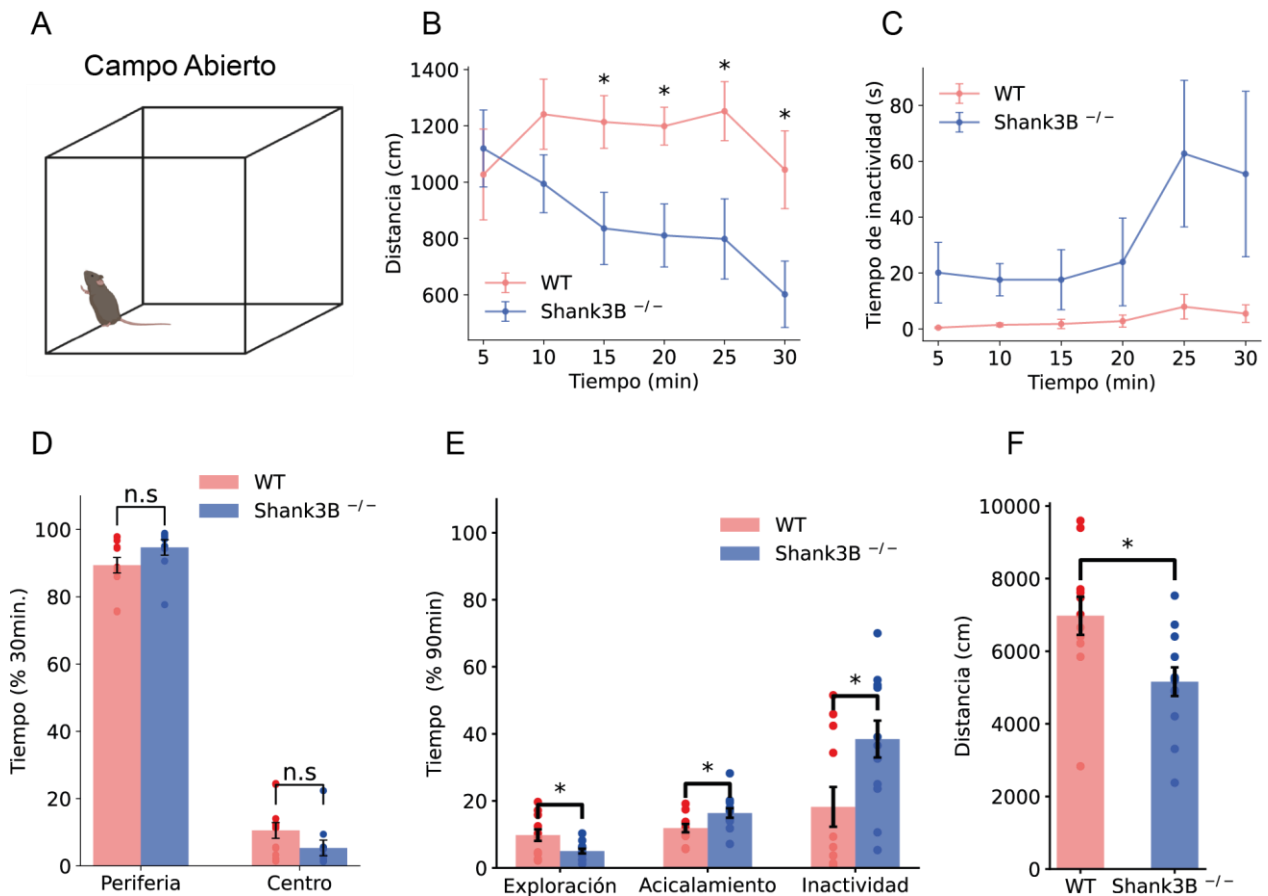


Fig. 7 Caracterización conductual del modelo $Shank3B^{-/-}$ **A)** Esquema de la prueba campo abierto. **B)** Distancia recorrida en intervalos de 5 minutos, se observa una disminución en el grupo $Shank3B^{-/-}$. **C)** Tiempo de inactividad en intervalos de 5 minutos, se observa un aumento en el grupo $Shank3B^{-/-}$. **D)** Porcentaje de tiempo transcurrido en cada zona, centro y periferia de los primeros 30 min. de la prueba. **E)** Porcentaje de tiempo dedicado a conductas de exploración en dos patas, acicalamiento e inactividad, se observa una disminución significativa en la exploración en dos patas y un aumento significativo en acicalamiento e inactividad en el grupo $Shank3B^{-/-}$. **F)** Distancia total recorrida en los primeros 30 min. de la prueba, se observa una tendencia de reducción en el grupo $Shank3B^{-/-}$. Resultados representados como media \pm S.E.M. (* $p \leq 0.05$). WT (n=11) $Shank3B^{-/-}$ (n=12).

El tiempo transcurrido en alguna de las zonas no necesariamente significa que ese tiempo se estuvo en contacto con el estímulo social o el objeto, por lo que también se evaluó el tiempo de interacción activa, que comprende conductas como olfateo y exploración en dos patas del estímulo. En el grupo $Shank3B^{-/-}$ se observó una reducción generalizada de la interacción, tanto con el E1 como el objeto (Fig.8D, F, G). Se presentó una reducción de más del 50% en el

tiempo de interacción con E1 en el grupo Shank3B^{-/-} (WT 14.47 ± 3.37%, Shank3B^{-/-} 6.44 ± 2.18%) (Fig.8D). Además, el grupo WT presentó 3 veces más interacción con el E1 en comparación con la jaula vacía (E1: 14.47 ± 3.37%, Vacío: 4.83 ± 0.96%, p=0.022) mientras que la diferencia en el grupo Shank3B^{-/-} no es significativa (E1: 6.44 ± 2.18%, Vacío: 2.61 ± 0.70%, p=0.134) (Fig.8D). De igual manera, se observó una diferencia no significativa en los patrones de interacción entre los grupos, donde el grupo Shank3B^{-/-} presenta una reducción en la interacción a lo largo de toda la prueba. (Fig.8F, G).

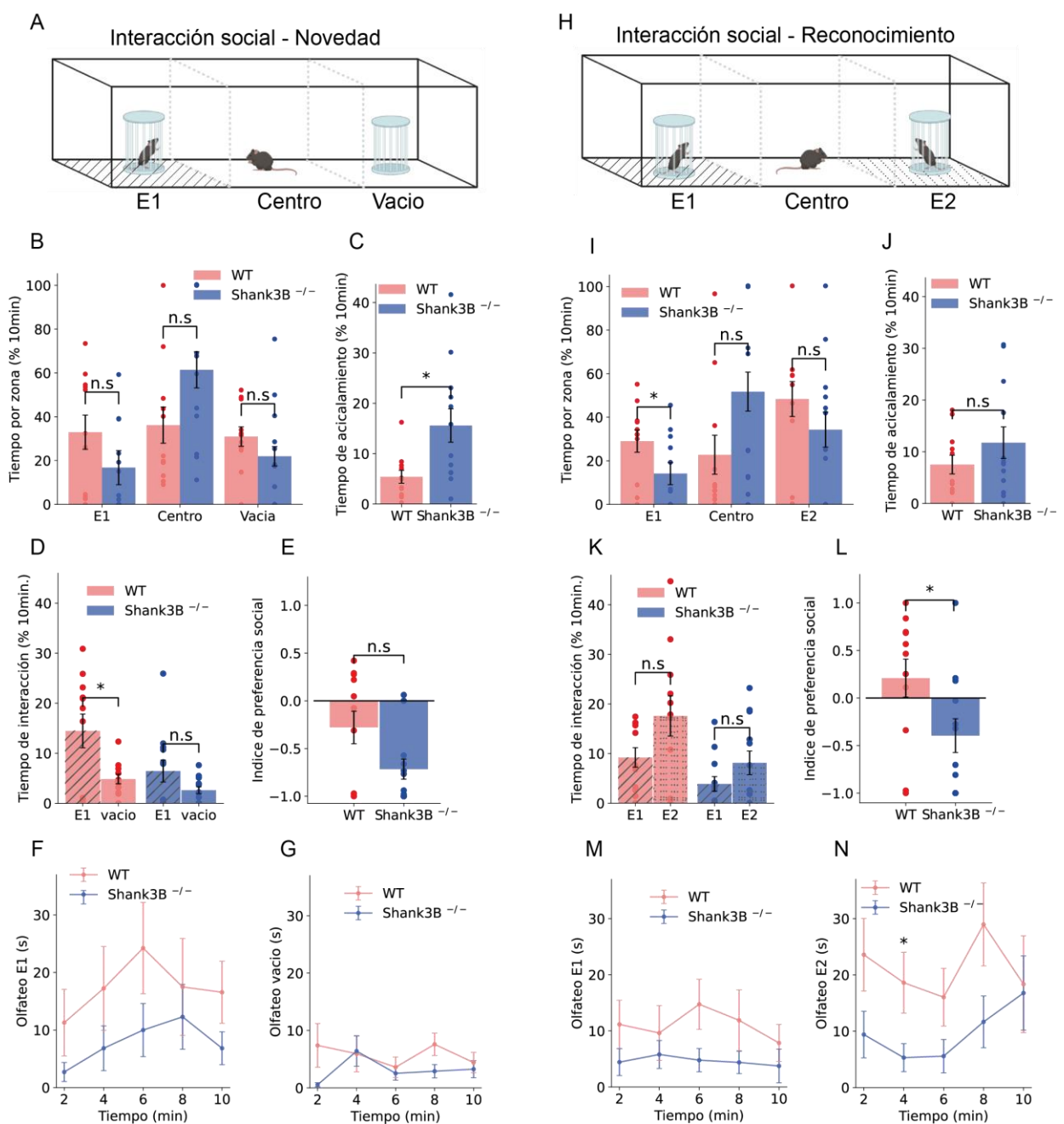


Fig. 8 Déficiencias sociales en el modelo Shank3B^{-/-} **A)** Esquema de interacción social “Novedad social”. **B)** Porcentaje de tiempo transcurrido por zona en “Novedad social”, se observa una tendencia a la baja en el tiempo transcurrido en la zona de E1, mientras que se observa una tendencia a la alta en el tiempo transcurrido en la zona central en el grupo Shank3B^{-/-}. **C)** Porcentaje de tiempo dedicado al acicalamiento, el grupo Shank3B^{-/-} presenta un aumento significativo. **D)** Porcentaje de tiempo de interacción con el extraño 1 (E1) y la jaula vacía, se puede observar en el grupo WT una preferencia de interacción con el E1 mientras que en el grupo Shank3B^{-/-} no. **E)** Índice de preferencia social (E1-centro)/(E1+centro), el grupo Shank3B^{-/-} presenta un índice más bajo, indicando la presencia de déficits sociales. **F)** Tiempo de interacción con E1, se puede observar una reducción en el patrón de interacción del grupo Shank3B^{-/-}. **G)** Tiempo de interacción con la jaula vacía. **H)** Esquema de interacción social “Reconocimiento”. **I)** Porcentaje de tiempo transcurrido por zona en “Reconocimiento social”, se observa una tendencia a la baja en el tiempo transcurrido en la zona de E2, mientras que se observa una tendencia a la alta en el tiempo transcurrido en la zona central en el grupo Shank3B^{-/-}. **J)** Porcentaje de tiempo dedicado al acicalamiento. **K)** Porcentaje de tiempo de interacción con E1 y E2, se puede observar una disminución de la interacción generalizada en el grupo Shank3B^{-/-}. **L)** Índice de preferencia social (E2-centro)/(E2+centro), el grupo Shank3B^{-/-} presenta un índice más bajo, indicando la presencia de déficits sociales. **M)** Tiempo de interacción con E1, se puede observar una reducción en el patrón de interacción del grupo Shank3B^{-/-}. **N)** Tiempo de interacción con E2, se observa una reducción en el grupo Shank3B^{-/-}. Resultados representados como media \pm S.E.M. (* $p \leq 0.05$). WT (n=11) Shank3B^{-/-} (n=12).

El índice de preferencia social se utilizó para cuantificar la preferencia social (E1-centro / E1+centro), en donde se compara el tiempo de interacción con el E1 en contra del tiempo transcurrido en la zona neutral, el centro, de manera que entre mayor sea el índice, mayor es la preferencia social. El grupo Shank3B^{-/-} presenta un índice de preferencia social menor que el grupo WT (WT -0.28 ± 0.17 , Shank3B^{-/-} -0.72 ± 0.10 , $p=0.053$) (Fig.8E). El acicalamiento excesivo como conducta repetitiva también se evaluó y el grupo Shank3B^{-/-} presentó 3 veces más acicalamiento que el grupo control (WT $5.40 \pm 1.28\%$, Shank3B^{-/-} $15.59 \pm 3.32\%$, $p=0.015$) (Fig.8C).

En la segunda fase de “reconocimiento social” (Fig.8H) se evaluó el reconocimiento de un estímulo social (E1) y la preferencia ante un segundo estímulo social novedoso (E2). En el grupo Shank3B^{-/-} se mantuvo la tendencia a permanecer un mayor porcentaje de tiempo en la zona central, con un aumento del doble en comparación con el grupo WT (WT $22.76 \pm 8.96\%$, Shank3B^{-/-} $51.74 \pm 11.64\%$, $p=0.073$) (Fig.8I). El tiempo de permanencia en la zona de E1 se redujo a la mitad en el grupo Shank3B^{-/-} (WT $29.04 \pm 5.11\%$, Shank3B^{-/-} $14.12 \pm 4.54\%$, $p=0.049$), mientras que el tiempo de permanencia en la zona de E2 únicamente se redujo en un 50% (WT $48.38 \pm 8.03\%$, Shank3B^{-/-} $34.30 \pm 9.05\%$, $p=0.27$) (Fig.8I), manteniendo el mismo efecto observado en la fase de “novedad social” ante el estímulo novedoso.

En las conductas de interacción se observó el mismo efecto. En el grupo *Shank3B^{-/-}* presentó una reducción generalizada de las conductas de interacción con los estímulos sociales (Fig.8K, M, N). El grupo *Shank3B^{-/-}* presentó una reducción del 50% en el tiempo de interacción con E2 (WT $17.59 \pm 4.05\%$, *Shank3B^{-/-}* $8.12 \pm 2.38\%$, $p=0.072$) (Fig.8K). Ambos grupos presentaron el doble de tiempo de interacción con E2 en comparación con E1 (WT: E1 $9.21 \pm 1.95\%$, E2 $17.59 \pm 4.05\%$, $p=0.096$; *Shank3B^{-/-}*: E1 $3.85 \pm 1.48\%$, E2 $8.12 \pm 2.38\%$, $p=0.163$).

En esta fase, se observó una disminución general en la interacción del grupo *Shank3B^{-/-}* (Fig.8M, N). El índice de preferencia social en esta fase (*E2-centro / E2+centro*) mostró diferencias significativas entre los grupos (Fig.8L), el grupo *Shank3B^{-/-}* presentó un menor índice de preferencia social (WT 0.20 ± 0.20 , *Shank3B^{-/-}* -0.39 ± 0.17 , $p=0.042$). No se observaron diferencias significativas en el porcentaje de tiempo dedicado al acicalamiento (WT $7.52 \pm 1.82\%$, *Shank3B^{-/-}* $11.76 \pm 3.05\%$, $p=0.268$) (Fig.8J).

Estos resultados, tanto de la prueba de campo abierto como los de la prueba de interacción social, nos confirman la presencia de conductas asociadas a los TEA y déficits sociales en el modelo *Shank3^{-/-}*.

7.2 Caracterización del fenotipo sensorial táctil del modelo *Shank3B^{-/-}*

Para caracterizar el fenotipo somatosensorial táctil se emplearon dos pruebas diferentes. La primera prueba, remoción de cinta, que consiste en colocar un trozo de cinta en alguna parte del cuerpo del roedor y evaluar la latencia de percepción, tiempo de remoción y tiempo de acicalamiento. Esta prueba permite identificar déficits en la percepción y problemas motores. En la remoción de cinta del rostro (Fig.9A) se pudieron observar diferencias entre los grupos. En el grupo *Shank3B^{-/-}* se observó un aumento del 60% en la latencia de percepción del estímulo (WT $15.51 \pm 1.95s$, *Shank3B^{-/-}* $25.45 \pm 4.48s$, $p=0.027$) y un aumento del 50% en el tiempo de acicalamiento tras la remoción del estímulo (WT $26.80 \pm 2.62s$, *Shank3B^{-/-}* $40.46 \pm 4.19s$, $p=0.009$) (Fig.9B). No se observaron diferencias en el tiempo de remoción de la cinta, por lo que se descartan déficits motores importantes en esta prueba (WT $9.69 \pm 1.65\%$, *Shank3B^{-/-}* $10.50 \pm 2.41\%$, $p=0.618$).

Al colocar la cinta en las patas (Fig.9C), lo primero fue determinar la lateralidad preferente de cada sujeto (Fig.9D) donde el grupo *Shank3B^{-/-}* se dividió 4:4, mientras que el grupo WT se

dividió 3:5, predominando en este grupo la lateralidad izquierda. Al evaluar aquellos ratones con lateralidad derecha se observó una tendencia al alta en la latencia de percepción (WT $9.81 \pm 3.05s$, $Shank3B^{-/-}$ $12.82 \pm 4.34s$, $p=0.652$) y en el tiempo de remoción de la cinta en el grupo $Shank3B^{-/-}$ (WT $8.80 \pm 2.53s$, $Shank3B^{-/-}$ $15.98 \pm 5.56s$, $p=0.368$) (Fig.9E). Al evaluar los ratones con lateralidad izquierda no se observaron diferencias en la latencia de percepción (WT $6.11 \pm 0.76s$, $Shank3B^{-/-}$ $7.53 \pm 1.38s$, $p=0.77$), una tendencia a la baja en el tiempo de remoción del grupo $Shank3B^{-/-}$ (WT $12.76 \pm 4.14s$, $Shank3B^{-/-}$ $7.87 \pm 4.78s$, $p=0.45$) y en el tiempo de acalamiento (WT $42.29 \pm 5.62s$, $Shank3B^{-/-}$ $34.79 \pm 11.04s$, $p=0.69$) del grupo $Shank3B^{-/-}$ (Fig.9F).

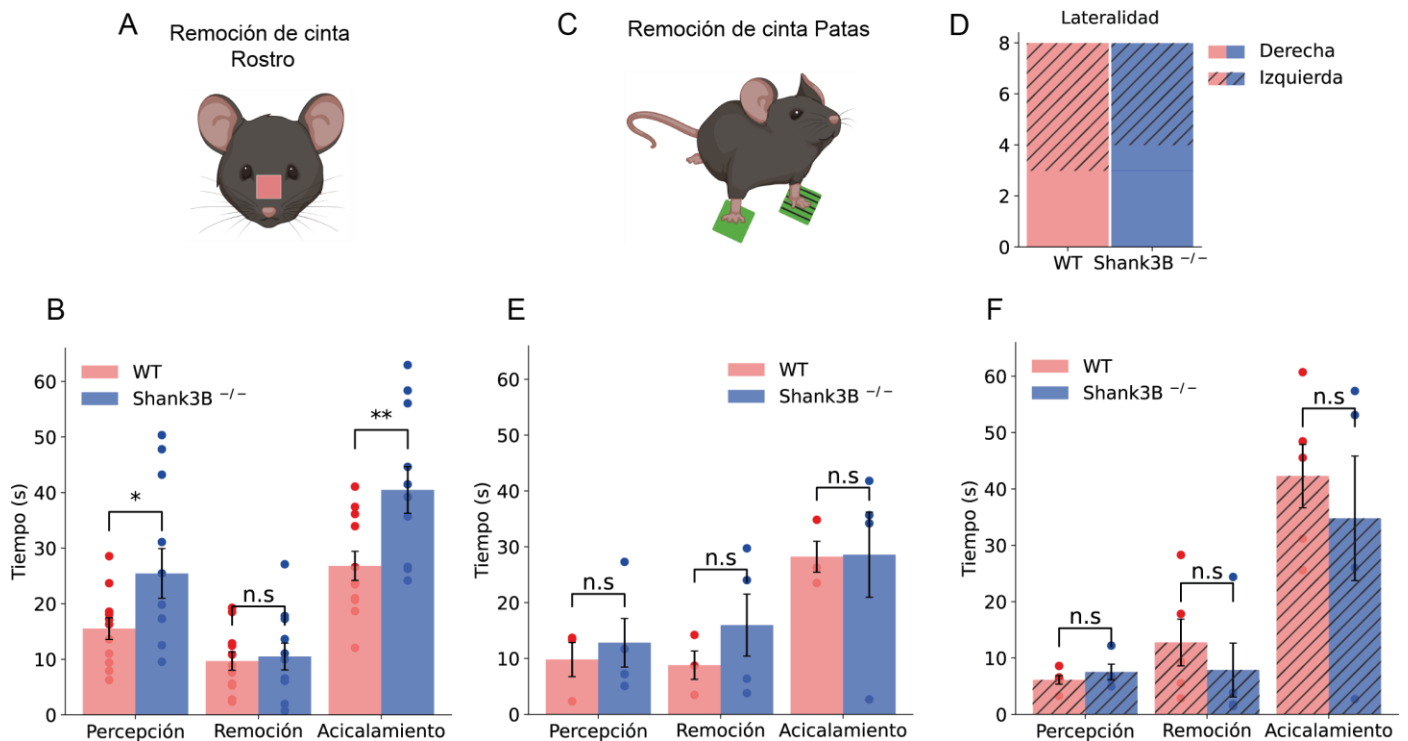


Fig. 9 Déficiets somatosensoriales en el modelo $Shank3B^{-/-}$ **A)** Esquema remoción de cinta del rostro. **B)** Tiempo (s) de latencia de percepción, tiempo de remoción y acalamiento tras la remoción de la cinta del rostro, se observa una mayor latencia de percepción y tiempo de acalamiento en el grupo $Shank3B^{-/-}$. **C)** Esquema remoción de cinta de las patas. **D)** Preferencia de lateralidad determinada a partir de la primera cinta que se retiró, lateralidad derecha WT $n=3$ $Shank3B^{-/-}$ $n=4$, lateralidad izquierda WT $n=5$ $Shank3B^{-/-}$ $n=4$. **E)** Grupos con lateralidad derecha. Tiempo (s) de latencia de percepción, tiempo de remoción y acalamiento tras la remoción de la cinta de la pata derecha, se observa una tendencia al alta en latencia de percepción del grupo $Shank3B^{-/-}$. **F)** Grupos con lateralidad izquierda. Tiempo (s) de latencia de percepción, tiempo de remoción y acalamiento tras la remoción de la cinta de la pata izquierda, se observa una tendencia al alta en latencia de percepción del grupo $Shank3B^{-/-}$. Resultados representados como media \pm S.E.M. (* $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$). Rostro WT ($n=11$) $Shank3B^{-/-}$ ($n=10$); Patas WT ($n=8$) $Shank3B^{-/-}$ ($n=8$).

La curva psicométrica de percepción táctil del modelo $Shank3B^{-/-}$ se realizó con la prueba de puff de aire, donde los ratones en libre movimiento recibieron estímulos en las patas traseras para evaluar la respuesta conductual (Fig.10A). En esta prueba se observó un fenotipo de hiposensibilidad, reflejado como un desplazamiento de la curva psicométrica hacia la derecha (Fig.10B). Por ende, se observó un aumento en el umbral de detección (WT 4.51 ± 0.35 psi, $Shank3B^{-/-}$ 5.26 ± 0.30 psi, $p=0.182$) (Fig.10C) y en el parámetro alpha de la función logística de ajuste (WT 5.25 ± 0.30 , $Shank3B^{-/-}$ 4.51 ± 0.35 , $p=0.191$) (Fig.10 D), pero no en el parámetro beta de la función (WT 1.06 ± 0.12 , $Shank3B^{-/-}$ 1.14 ± 0.14 , $p=0.731$) Fig.10E).

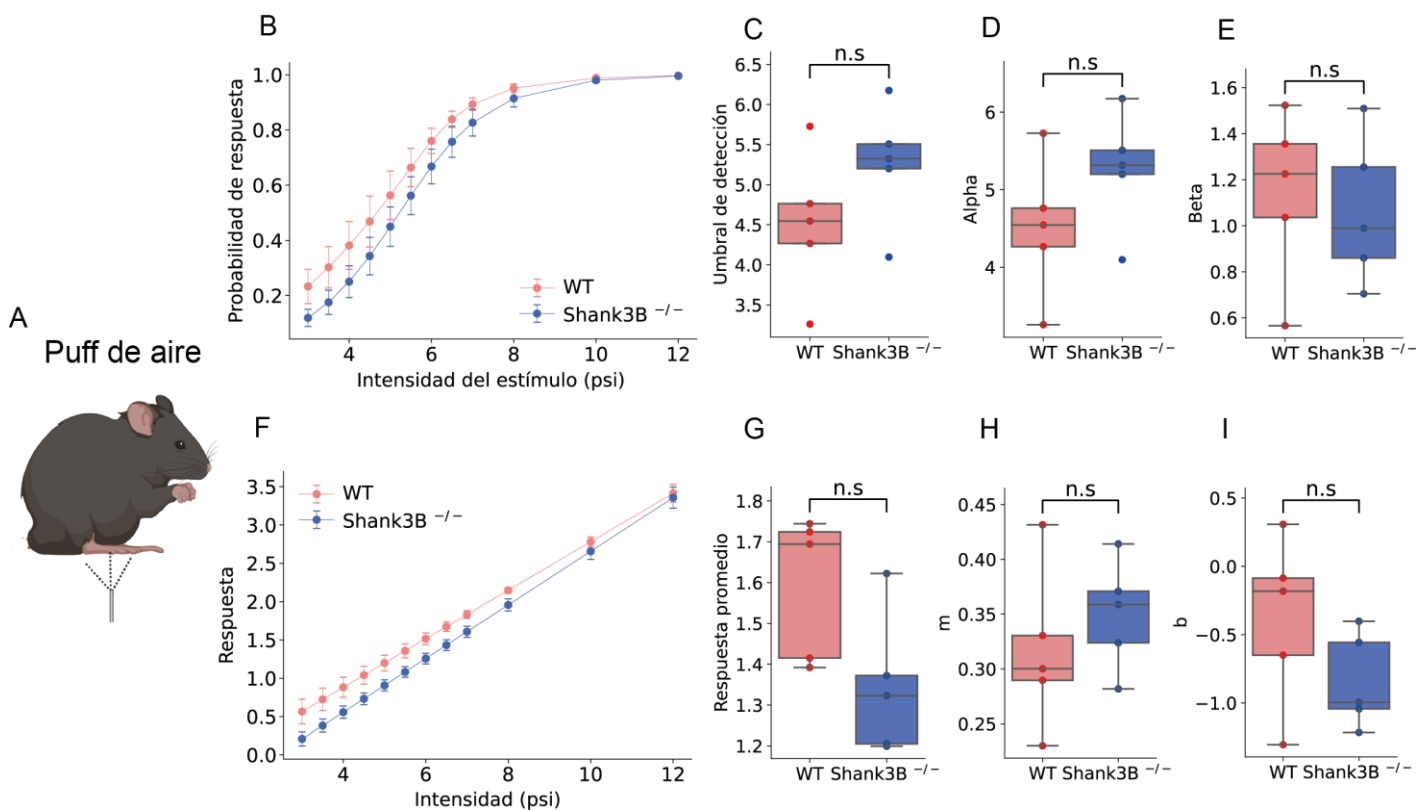


Fig. 10 Hiposensibilidad táctil en el modelo $Shank3B^{-/-}$ **A)** Prueba de puff de aire en patas traseras **B)** Curva psicométrica táctil (Función logística= $1 / 1 + e^{-(x-\alpha) / \beta}$), en el grupo $Shank3B^{-/-}$ el desplazamiento de la curva indica hiposensibilidad. **C)** Umbral de detección obtenido de la curva psicométrica, el grupo $Shank3B^{-/-}$ presenta un umbral de detección más alto. **D)** Parámetro alpha de la función logística, responsable del desplazamiento en el eje x. **E)** Parámetro beta de la función logística, responsable de la pendiente. **F)** Curva intensidad/respuesta (Función recta= $mx+b$), el grupo $Shank3B^{-/-}$ se encuentra desplazado a la derecha. **G)** Respuesta promedio, en el grupo $Shank3B^{-/-}$ presenta una menor respuesta promedio. **H)** Parámetro m de la función de recta. **I)** Parámetro b de la función de recta, responsable del desplazamiento en el eje x. WT (n=5) $Shank3B^{-/-}$ (n=5). Resultados representados como media \pm S.E.M.

De igual manera, se realizó una clasificación de las respuestas ante los diferentes estímulos con base a su intensidad, en donde se observó un desplazamiento de la recta a la derecha en

el grupo Shank3B^{-/-} (Fig.10F), con una disminución del 20% en la intensidad de respuesta promedio en el grupo Shank3B^{-/-} (WT 1.59 ± 0.07 , Shank3B^{-/-} 1.34 ± 0.06 , $p=0.052$) (Fig.10E), una disminución en el parámetro b de la recta (WT -0.38 ± 0.25 , Shank3B^{-/-} 0.84 ± 0.13 , $p=0.099$) (Fig.10I) pero no en el parámetro m (WT 0.31 ± 0.03 , Shank3B^{-/-} 0.35 ± 0.02 , $p=0.428$) (Fig.10H). En conjunto, los resultados de ambas pruebas nos sugieren la presencia de un fenotipo de hiposensibilidad en el modelo Shank3B^{-/-}.

7.3 Propiedades intrínsecas de neuronas del tálamo VB en modelo Shank3B^{-/-}

Para estudiar las bases neurofisiológicas de los déficits somatosensoriales táctiles observados en el modelo Shank3B^{-/-} se realizaron registros electrofisiológicos de fijación de corriente en la región del complejo VB del tálamo, estructura de relevo para la información somatosensorial antes de llegar a nivel de cortezas. Lo primero fue realizar una caracterización de las propiedades intrínsecas pasivas y activas (potenciales de acción) de las neuronas (Fig.11).

Mediante la técnica de patch clamp célula completa se obtuvieron los trazos representativos de los potenciales de acción para los grupos WT y Shank3B^{-/-}, en los que se observaron diferencias en la amplitud, ancho medio del potencial (half-width) y el post-potencial hiperpolarizante (Fig.12B, C). Estas diferencias en las propiedades del potencial de acción se aprecian mejor en el diagrama de fase (Fig.12D), donde se observó una disminución en el V_{max} y el V_{min} en el grupo Shank3B^{-/-}. El grupo Shank3B^{-/-} presentó una reducción del 20% en la amplitud del potencial de acción (WT $124.8 \pm 5.65\text{mV}$, Shank3B^{-/-} $102.8 \pm 4.95\text{mV}$, $p=0.012$) y una reducción del 25% en el post-potencial hiperpolarizante (AHP) (WT $70.91 \pm 6.07\text{mV}$, Shank3B^{-/-} $53.6 \pm 1.34\text{mV}$, $p=0.025$) (Fig.12L, M). Por otro lado, no se observaron diferencias en el umbral de disparo (WT $-42.72 \pm 2.78\text{mV}$, Shank3B^{-/-} $-42.05 \pm 1.72\text{mV}$, $p=0.848$) ni en el half-width (WT $0.62 \pm 0.04\text{ms}$, Shank3B^{-/-} $0.63 \pm 0.04\text{ms}$, $p=0.886$) (Fig.12J, K).

En las propiedades intrínsecas pasivas de las neuronas, no se observaron diferencias en el potencial de membrana en reposo (RMP) (WT $-64.7 \pm 2.20\text{mV}$, Shank3B^{-/-} $-62.50 \pm 1.54\text{mV}$, $p=0.444$) (Fig.12E), ni en la capacitancia (C_m) (WT $286.6 \pm 104.31\text{pF}$, Shank3B^{-/-} $272.9 \pm 48.01\text{pF}$, $p=0.912$) (Fig.12H). Se observó una tendencia a la baja en la resistencia de membrana (R_m) (WT $243.88 \pm 27.23\text{M}\Omega$, Shank3B^{-/-} $212.76 \pm 33.68\text{M}\Omega$, $p=0.504$) en el grupo

Shank3B^{-/-} (Fig.12F), y una tendencia al alta en la constante de tiempo tau (WT 39.2 ± 5.36ms, Shank3B^{-/-} 54.3 ± 4.32ms, p=0.277) (Fig.12G). Por otro lado, en la reobase, la corriente mínima necesaria para generar un potencial de acción, se observó un aumento significativo en el grupo Shank3B^{-/-} (WT 38.5 ± 5.77pA, Shank3B^{-/-} 94.77 ± 13.22pA, p=0.005) (Fig.12I). Estos resultados indican una hipoexcitabilidad en las neuronas del complejo VB talámico del modelo Shank3B^{-/-}.

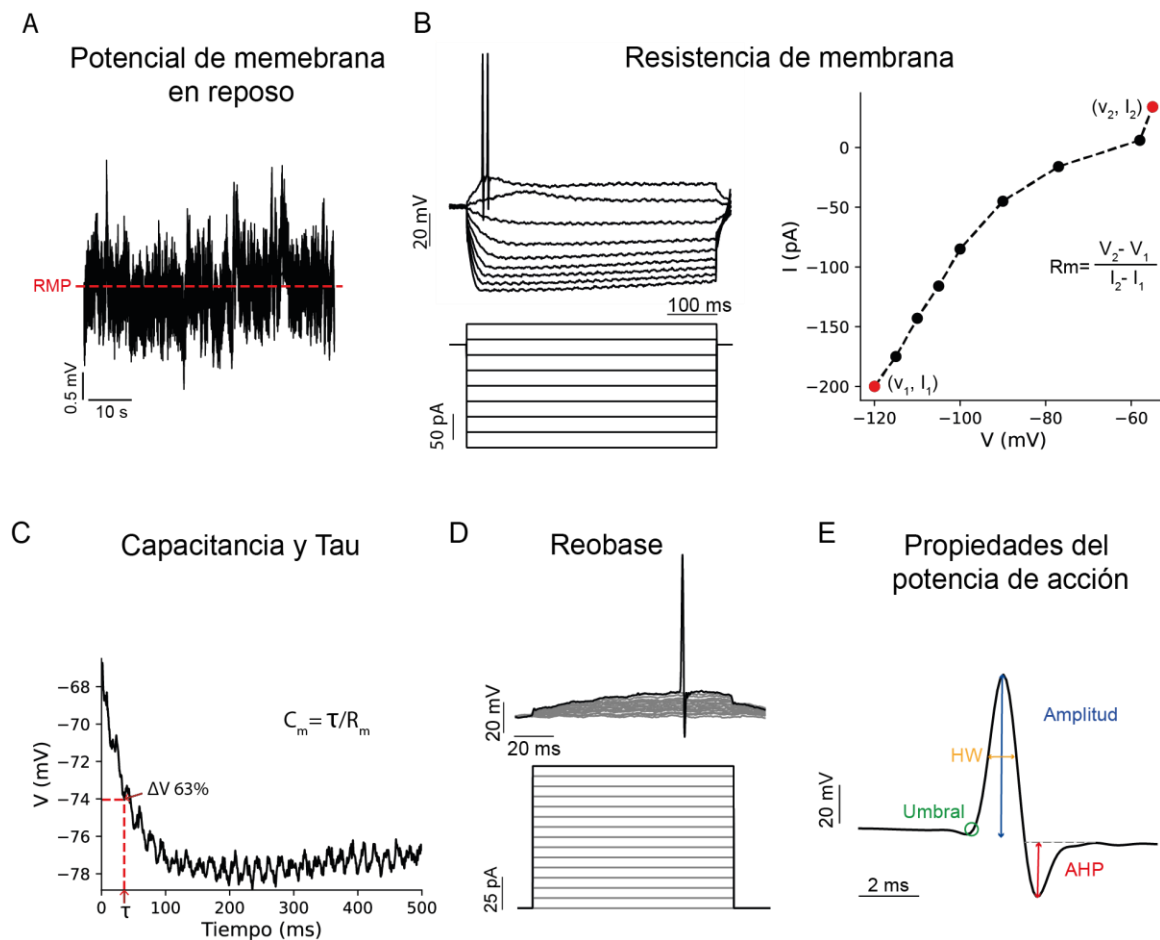


Fig. 11 Medición de las propiedades intrínsecas pasivas y activas neuronales **A)** A partir de un registro en fijación de corriente de 1min sin inyección de corriente se obtiene el promedio del potencial (trazo rojo) que corresponde al potencial de membrana en reposo de la neurona. **B)** Mediante un protocolo de pulsos de corriente de 500ms se evalúa el cambio en el potencial de membrana (panel izquierdo) y se construye la curva corriente-voltaje (I-V) (panel derecho), se obtiene la pendiente de la curva a partir de la cual es posible calcular la resistencia de membrana (Rm). **C)** Del primer pulso hiperpolarizante (panel B izquierda) se obtiene la constante de tiempo tau, que corresponde al tiempo en alcanzar el 63% del cambio de potencial total que genera el pulso de corriente. **D)** Para determinar la reobase, corriente mínima necesaria para generar un potencial de acción, se utilizan pulsos de corriente de 100ms que incrementan en amplitud hasta generar un potencial de acción (trazo negro). **E)** Para evaluar las propiedades del potencial de acción. El umbral de disparo (verde) corresponde al punto de deflexión que antecede al potencial de acción; half-width del potencial corresponde a la duración del potencial al 50% de la amplitud; la amplitud del potencial (azul) y la amplitud del post potencial hiperpolarizante (rojo).

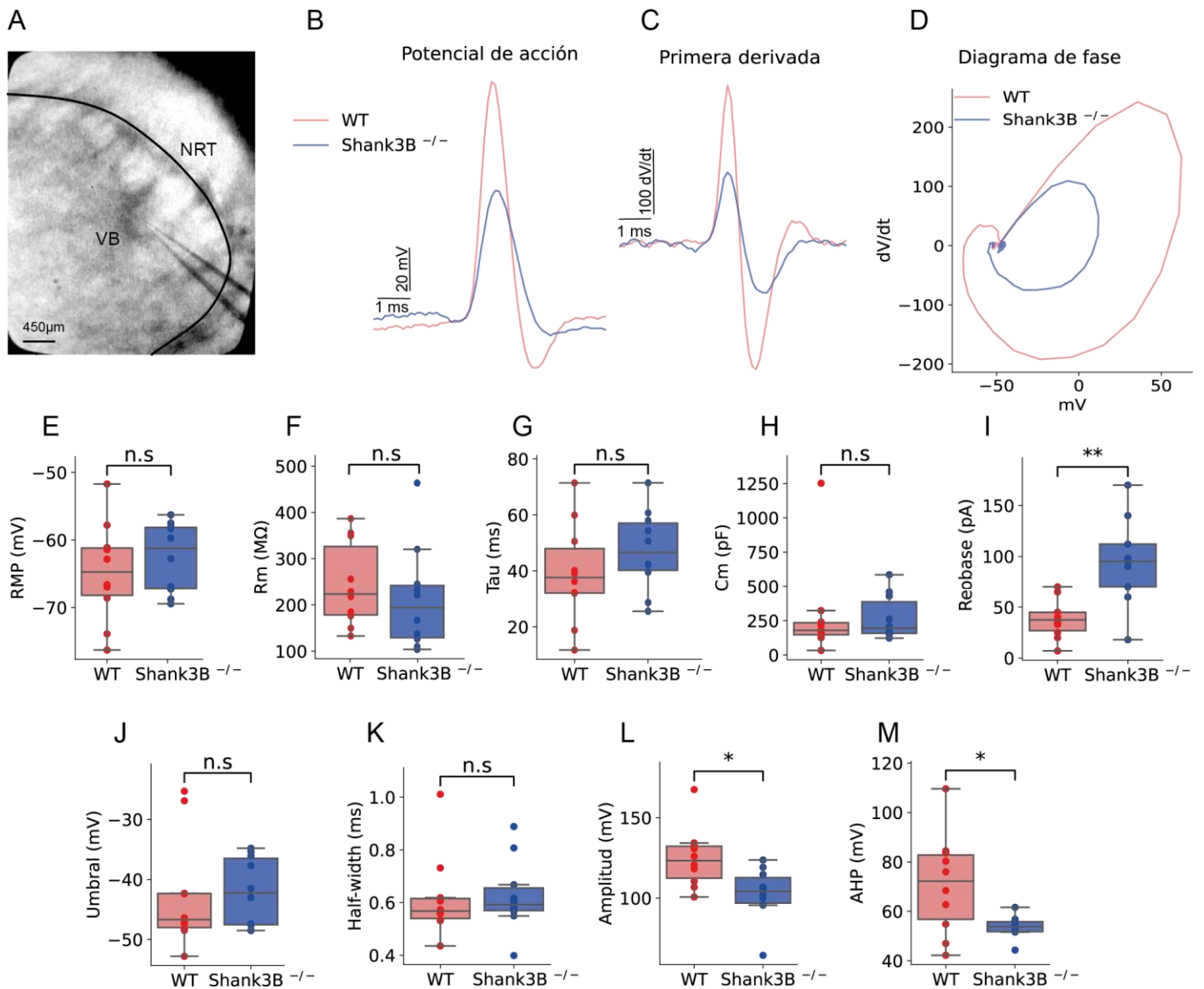


Fig. 12 Propiedades intrínsecas de neuronas de VB en el modelo Shank3B **A)** Rebanada horizontal de cerebro que muestra el área de registro, núcleo reticular talámico (NRT) y el complejo ventrobasal talámico (VB). **B)** Trazos representativos de potenciales de acción. **C)** Primera derivada de los potenciales de acción en A. **D)** Diagrama de fase de los potenciales de acción de panel B. Se pueden observar alteraciones en la dinámica del potencial de acción del grupo Shank3B^{-/-}, el límite derecho del trazo corresponde al V_{max} y el límite izquierdo del trazo corresponde al V_{min}. **E)** Potencial de membrana en reposo (mV). **F)** Resistencia de membrana (MΩ). **G)** Constante de decaimiento, Tau (ms). **H)** Capacitancia (pF). **I)** Reobase (pA), se observa un aumento en el grupo Shank3B^{-/-}. **J)** Umbral del potencial de acción (mV). **K)** Ancho medio (Half-width) del potencial de acción (mV). **L)** Amplitud del potencial de acción (mV), se observa una disminución en el grupo Shank3B^{-/-}. **M)** AHP, post-potencial hiperpolarizante (mV), se observa una reducción en el grupo Shank3B^{-/-}. WT (n=3, células=10) Shank3B^{-/-} (n=5, células=10). Resultados representados como media ± S.E.M. (* p ≤ 0.05, ** p ≤ 0.01).

7.4 Propiedades de disparo de neuronas del tálamo VB en modelo Shank3B^{-/-}

Para estudiar las propiedades de disparo tónico de las neuronas del complejo VB en el modelo Shank3B^{-/-}, y en sus controles WT, se realizaron registros de patch clamp célula completa siguiendo un protocolo de pulsos de corriente de 500ms con magnitud variable (Fig. 13 A y B, respectivamente). Se observó en la curva de la relación de la intensidad de corriente y frecuencia de disparo (IF) que el grupo Shank3B^{-/-} presentó una reducción del 50% aprox. en la frecuencia de disparo ante todas las corrientes inyectadas (Frecuencia 100pA: WT 37.57 ± 9.34Hz, Shank3B^{-/-} 11.22 ± 2.70Hz, p=0.032; Frecuencia 275pA: WT 98.90 ± 0.0Hz, Shank3B^{-/-} 59.63 ± 8.25Hz) (Fig.13C, D), un menor número de eventos (Eventos 100pA: WT 18.60 ± 4.46, Shank3B^{-/-} 4.25 ± 1.79, p=0.020; Eventos 275pA: WT 50.0 ± 0.0, Shank3B^{-/-} 29.8 ± 3.99) (Fig.13F), y por ende, se observó un aumento en el intervalo interevento (Intervalo IE 100pA: WT 36.06 ± 6.19ms, Shank3B^{-/-} 126.94 ± 47.35ms, p=0.164; Intervalo IE 275pA: WT 10.11 ± 0.0ms, Shank3B^{-/-} 17.99 ± 2.23ms) (Fig.13E).

En la latencia del primer disparo se observaron diferencias en las corrientes de menor amplitud (100pA: WT 19.40 ± 2.05, Shank3B^{-/-} 138.07 ± 70.04, p=0.175) mientras que en corrientes de mayor amplitud no se observaron diferencias (275pA: WT 5.70 ± 0.0, Shank3B^{-/-} 10.40 ± 1.81) (Fig.13G). Estos resultados sugieren una disminución en la excitabilidad de las neuronas del grupo Shank3B^{-/-}.

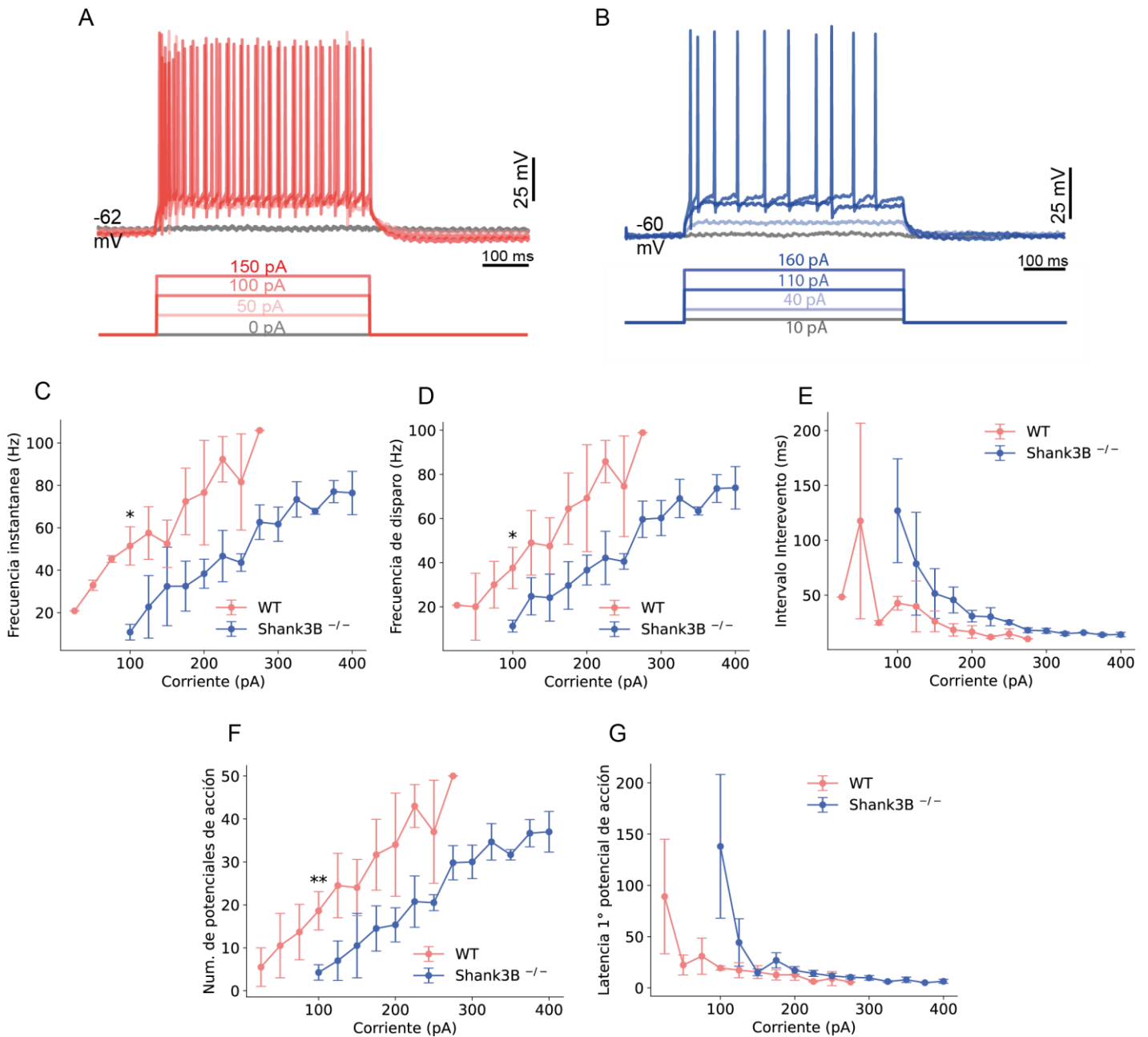


Fig. 13 Propiedades de disparo tónico del VB en el modelo Shank3B **A)** Trazos representativos de WT. **B)** Trazos representativos de Shank3B^{-/-}. **C)** Curva IF, relación de frecuencia instantánea (Hz) y corriente inyectada, en el grupo Shank3B^{-/-} se observa una menor frecuencia. **D)** Curva IF, relación de frecuencia (Hz) y corriente inyectada, en el grupo Shank3B^{-/-} se observa una menor frecuencia. **E)** Relación del intervalo interevento (ms). **F)** Relación de número de eventos y corriente inyectada, el grupo Shank3B^{-/-} se observa un menor número de eventos. **G)** Relación de la latencia del primer disparo (ms) y la corriente inyectada. WT (n=3, células=4) Shank3B^{-/-} (n=4, células=7). Resultados representados como media ± S.E.M. (* p ≤ 0.05, ** p ≤ 0.01).

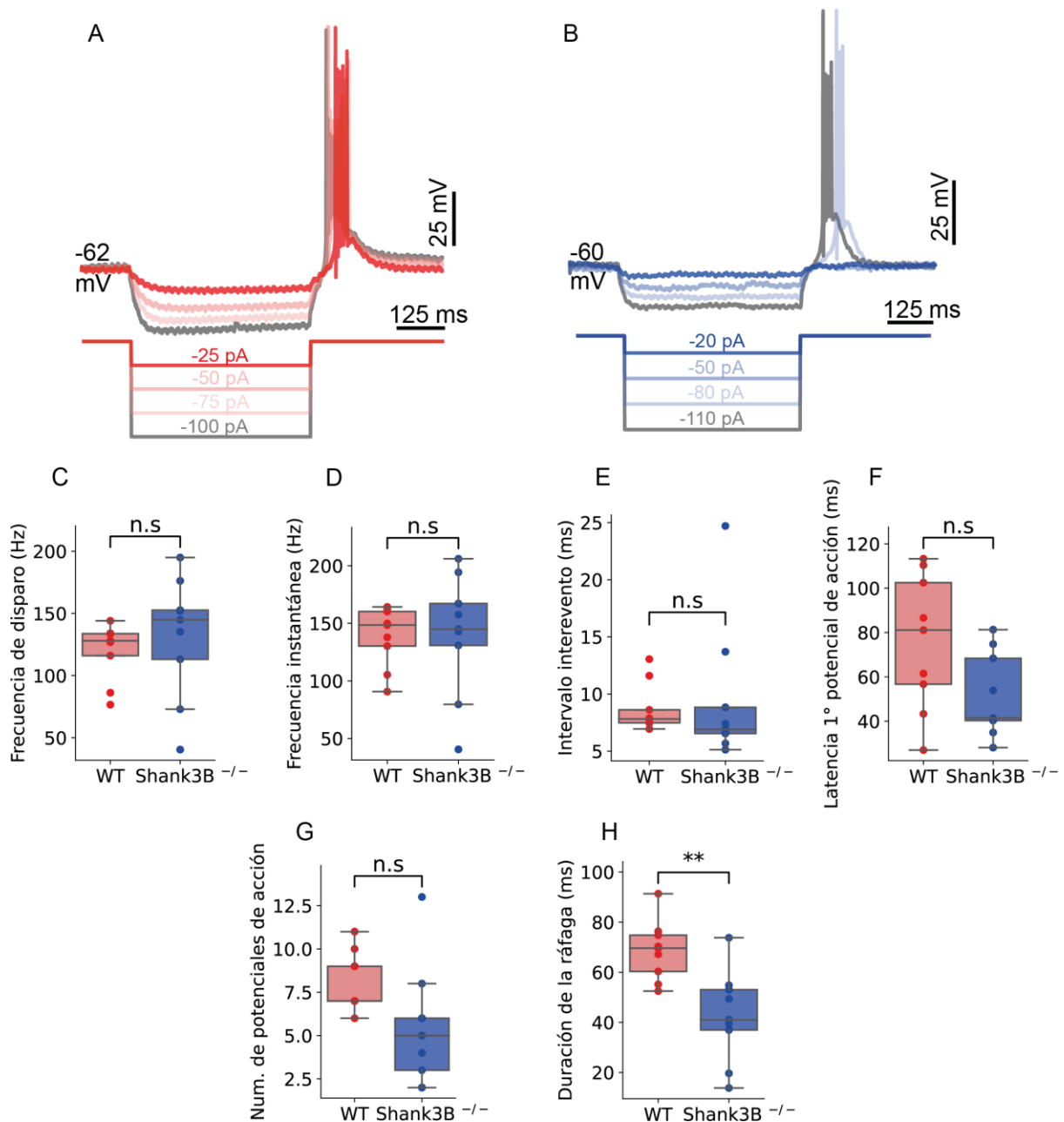


Fig. 14 Propiedades de disparo en ráfaga del VB en el modelo Shank3B A) Trazos representativos del grupo WT. B) Trazos representativos del grupo Shank3B^{-/-}. C) Frecuencia de disparo (Hz). D) Frecuencia instantánea (Hz). E) Intervalo interevento (ms). F) Latencia del primer disparo (ms), en el grupo Shank3B^{-/-} se observa una tendencia a la baja. G) Número de eventos, en el grupo Shank3B^{-/-} se observa una tendencia a la baja. H) Duración de las ráfagas (ms), se observa una reducción significativa en el grupo Shank3B^{-/-}. WT (n=3, células=9) Shank3B^{-/-} (n=5, células=9). Resultados representados como media ± S.E.M. (* p ≤ 0.05, ** p ≤ 0.01).

Para estudiar las propiedades de disparo en ráfaga de las neuronas del VB en el modelo Shank3B^{-/-} se realizaron registros patch clamp de fijación de corriente en la célula completa siguiendo un protocolo de pulsos hiperpolarizantes de 500ms (Fig.14A, B). En este caso no se observaron diferencias en la frecuencia de disparo (WT 119.87 ± 7.27Hz, Shank3B^{-/-} 131.40 ±

15.37Hz, $p=0.531$) ni en el intervalo interevento (WT 8.70 ± 0.66 ms, Shank3B^{-/-} 9.49 ± 1.96 ms, $p=0.723$) (Fig.14.C, D, E). No obstante, fue posible observar una reducción del 30% en el número de disparos por ráfaga (WT 8.11 ± 0.53 , Shank3B^{-/-} 5.44 ± 1.08 , $p=0.054$), una reducción del 40% en la duración de las ráfagas (WT 68.61 ± 3.73 ms, Shank3B^{-/-} 42.43 ± 5.74 ms, $p=0.002$) (Fig.14H) y en la latencia del primer disparo (WT 75.82 ± 9.60 ms, Shank3B^{-/-} 51.54 ± 5.97 ms, $p=0.059$) (Fig.14F, G). Estos resultados reflejan la hipoexcitabilidad que se observó en las propiedades intrínsecas.

7.5 Conectividad sináptica de neuronas del tálamo VB en modelo Shank3B^{-/-}

Para estudiar la conectividad sináptica de las neuronas del tálamo VB se realizaron registros patch clamp de fijación de voltaje (-62mV) en la célula completa durante 5 minutos para registrar las corrientes excitatorias postsinápticas espontáneas (sEPSCs, por sus siglas en inglés). Se observaron diferencias entre los registros de los grupos (Fig.15A (WT), B (KO)) al igual que en el número de eventos (Fig.15C). En el grupo Shank3B^{-/-} se encontró una reducción del 40% en la amplitud de los eventos sinápticos (WT 39.98 ± 6.43 pA, Shank3B^{-/-} 22.10 ± 1.26 pA, $p=0.110$) (Fig.15D), una reducción del 70% en el número de eventos (WT 147.5 ± 25.8 , Shank3B^{-/-} 47.25 ± 11.75 , $p=0.039$) (Fig. 15E), así como un aumento en el intervalo interevento (WT 2.93 ± 0.64 ms, Shank3B^{-/-} 12.76 ± 3.11 ms, $p=0.165$) (Fig.15F).

No obstante, no se observaron cambios en la dinámica temporal de los eventos, ya que no se presentaron diferencias en el tiempo de subida (WT 1.97 ± 0.15 ms, Shank3B^{-/-} 1.97 ± 0.12 ms, $p=0.981$) ni en el tiempo de bajada (WT 2.43 ± 0.36 ms, Shank3B^{-/-} 2.68 ± 0.26 ms, $p=0.725$) (Fig.15G, H), pero si se observó una reducción en el área bajo la curva (WT 105.84 ± 29.78 pA/ms, Shank3B^{-/-} 54.53 ± 4.29 pA/ms, $p=0.259$), dado por la diferencia en la amplitud de los eventos. Estos resultados apuntan a una reducción en las conexiones sinápticas en el grupo Shank3B^{-/-} en comparación con el grupo WT.

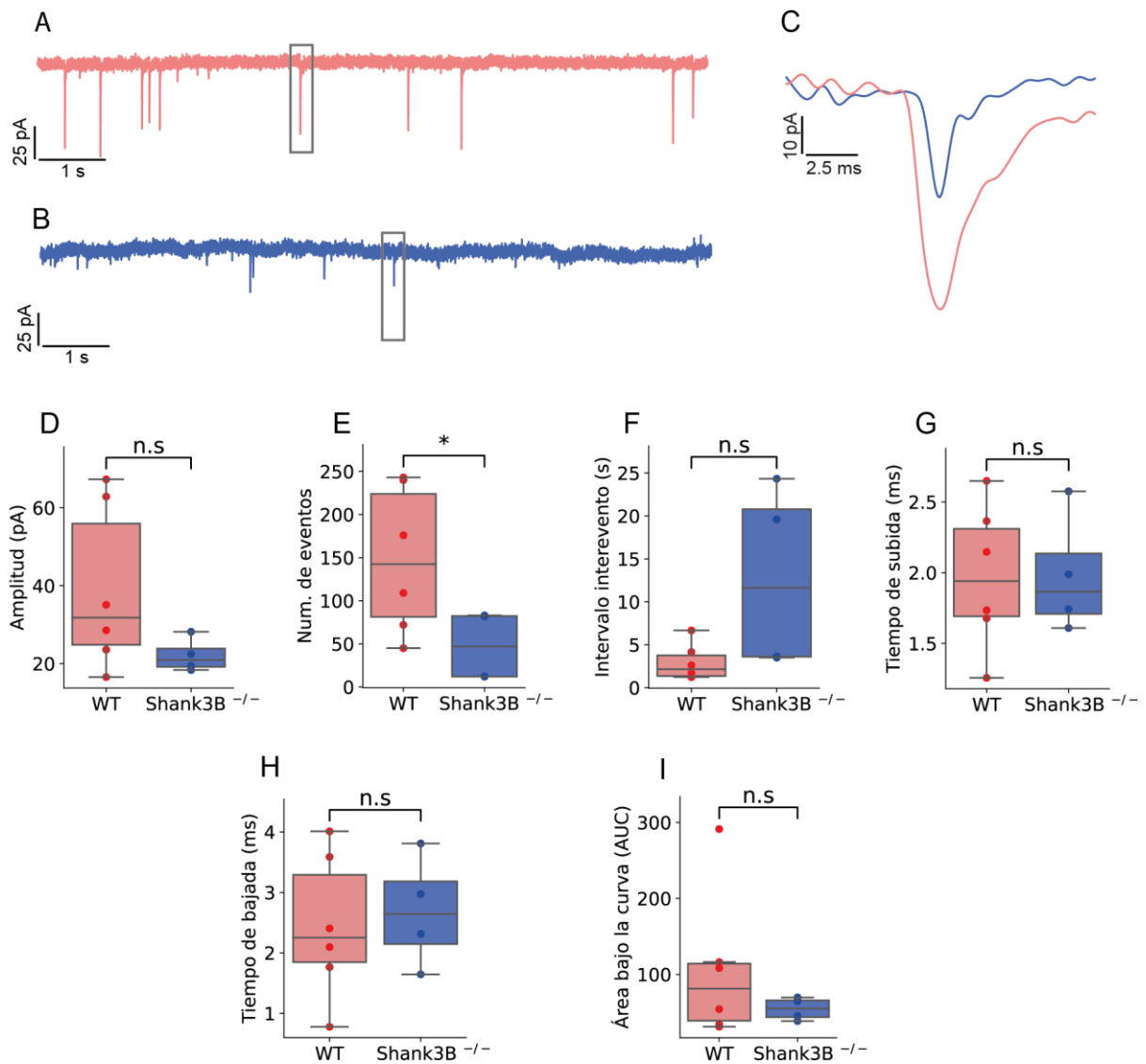


Fig. 15 Conectividad sináptica de neuronas del tálamo VB en el modelo Shank3B **A)** Trazo representativo de las corrientes excitatorias postsinápticas (EPSCs) del grupo WT. **B)** Trazo representativo de EPSCs del grupo Shank3B^{-/-}. **C)** Amplificación de eventos de A y B marcados en un recuadro, se observa una disminución en la amplitud y número de eventos del grupo Shank3B^{-/-}. **D)** Amplitud de los eventos (pA), se observa una menor amplitud en el grupo Shank3B^{-/-}. **E)** Número de eventos, se observa una disminución significativa en el número de eventos en el grupo Shank3B^{-/-}. **F)** Intervalo interevento (s), en el grupo Shank3B^{-/-} se observa un aumento en el grupo Shank3B^{-/-}. **G)** Tiempo de subida (ms). **H)** Tiempo de bajada (ms). **I)** Área bajo la curva pA/ms. WT (n=2, células=6) Shank3B^{-/-} (n=2, células=4). Resultados representados como media \pm S.E.M. (* $p \leq 0.05$).

8. Discusión

Los TEA son trastornos del neurodesarrollo que se caracterizan por la presencia de alteraciones en las habilidades sociales, déficits en lenguaje verbal y no verbal en conjunto

con la presencia de patrones estereotipados o restrictivos en el comportamiento e intereses (Harris, 2018). Las alteraciones conductuales también se encuentran presentes en la mayoría de los modelos animales, como en el modelo $Shank3B^{-/-}$, que en etapa adulta presenta conductas ansiogénicas, disminución en la exploración, acicalamiento excesivo y déficits sociales.

En este trabajo, se realizó una de las primeras caracterizaciones conductuales tempranas del modelo $Shank3B^{-/-}$, donde incluso al día postnatal 21-22 fue posible identificar la presencia de estos déficits conductuales. Por medio de la prueba de campo abierto se observó una reducción en las conductas de exploración y un aumento en el acicalamiento del grupo $Shank3B^{-/-}$ (Fig.7), resultados que concuerdan con el fenotipo reportado en adultos (Peça et al., 2011) y en otros estadios postnatales tempranos (días postnatales 15, 20 y 25) (Peixoto et al., 2019).

Los déficits sociales son uno de los síntomas característicos de los TEA e igualmente se encuentran presentes en los modelos experimentales, sin embargo, se observan diferencias entre las diferentes edades de los animales, adultos y jóvenes. En la etapa adulta, el modelo $Shank3B^{-/-}$ presenta déficits sociales severos. En la primera fase de la prueba de interacción social, novedad social, en adultos se observó una preferencia por el estímulo no social (vacío) y en la fase de reconocimiento no se observó preferencia entre ninguno de los estímulos sociales, lo que sugiere un déficit en la memoria de reconocimiento social (Peça et al., 2011).

Mientras tanto, en los resultados de este trabajo, en los jóvenes predomina la falta de exploración, ya que los animales prefieren permanecer en el centro y no interactuar con ningún estímulo. Además, en los $Shank3B^{-/-}$ jóvenes se observó una preferencia por el estímulo social novedoso en la fase de reconocimiento; por lo que, en etapas tempranas no se presentan problemas de memoria de reconocimiento social (Fig.8D, K). Estos resultados nos indican que es posible que los déficits sociales no se encuentren completamente establecidos en etapas tempranas en los ratones $Shank3B^{-/-}$.

Las conductas sociales en los roedores comienzan tras el destete (día postnatal 20-23) y siguen en desarrollo hasta alcanzar la adultez. En esta etapa, las interacciones sociales tienen una intención predominante de juego, pero durante la adolescencia, estos patrones de conductas sociales sufren una transición a conductas típicas de roedores adultos, como

separarse del grupo, integrarse a nuevos grupos sociales, conductas territoriales y búsqueda de pareja para reproducirse (Panksepp et al., 2007). Si tomamos en cuenta lo anterior, resulta lógico pensar que las alteraciones conductuales observadas en animales jóvenes no representan en su totalidad los déficits sociales que puede llegar a presentar el modelo Shank3B^{-/-} en la adultez, por lo que a medida que los animales jóvenes continúen su desarrollo, los déficits en las habilidades sociales irán incrementando en severidad.

En conjunto con las características principales de los TEA, los déficits sensoriales presentan una gran incidencia, presente en más del 95% de los casos, además, estos déficits suelen presentarse desde etapas muy tempranas, previo a la aparición de las alteraciones conductuales y déficits sociales (Marco et al., 2011; Ouhtit et al., 2014). Aunque los déficits sensoriales han sido ampliamente estudiados en pacientes con TEA, existen pocos trabajos que realizan una buena clasificación de los pacientes según sus características, por lo que no era posible identificar déficits particulares correspondientes a trastornos específicos.

Tavassoli y colaboradores (2021) tomaron esto en cuenta y caracterizaron los déficits sensoriales en personas con SPM, quienes exhiben un fenotipo de hiposensibilidad, en todas las modalidades sensoriales, comparándolas con personas con TEA idiopático donde predomina la hiperexcitabilidad. En el modelo Shank3B^{-/-} el panorama no es tan claro, ya que los resultados no son consistentes. Por un lado, se reporta hiperreactividad sensorial (Q. Chen et al., 2020) y por otro, una hiporreactividad sensorial (Balasco et al., 2021).

En este trabajo, se realizó por primera vez una caracterización temprana (día postnatal 21-22) del fenotipo sensorial táctil del modelo Shank3B^{-/-}. Mediante la prueba de remoción de cinta en el rostro y las patas, mostró un aumento en la latencia de percepción, lo que sugiere que existe una hiposensibilidad ante los estímulos táctiles (Fig.9). Igualmente se encontró un aumento en el tiempo de acicalamiento del grupo Shank3B^{-/-}, aunque esto sólo es posible observarlo cuando el estímulo se colocó en el rostro.

Este fenómeno se puede explicar de varias maneras. La primera, es que el modelo presente una mayor latencia de percepción, pero la sensación del estímulo tenga una mayor permanencia, lo cual generaría que, a pesar de haber removido el estímulo, la sensación permaneciera, por lo que se continúa intentando remover el estímulo, manifestándose como un mayor tiempo de acicalamiento. Por otro lado, se han reportado patrones motores

repetitivos y una reducción en la flexibilidad para cambiar entre ellos (Peixoto et al., 2019); por lo que al iniciar la remoción del estímulo puede que se activen patrones motores y se queden “enganchados” a esta dinámica de movimiento, a pesar de ya no estar presente la sensación del estímulo, generando el aumento en el acicalamiento. Por último, este aumento puede ser sólo un reflejo de la presencia de acicalamiento excesivo que se presenta en el modelo Shank3B^{-/-}.

Tomando en cuenta que el patrón de movimiento para la remoción de cinta del rostro es muy similar al patrón de movimiento de la conducta de acicalamiento, en comparación con el patrón de remoción de cinta de las patas, donde no es posible observar un aumento en el tiempo de acicalamiento, es más probable que este fenómeno se deba a un enganchamiento en los patrones motores que a una mayor permanencia de la sensación del estímulo.

En la prueba de remoción de cinta intervienen muchas variables, como la posición de la cinta, el estrés causado por el manejo del experimentador, entre otros, que podrían influir en los resultados observados. Por este motivo se decidió implementar el paradigma de puff de aire para confirmar el perfil sensorial. Esta prueba nos permitió evaluar la respuesta sensorial en las patas traseras controlando las propiedades del estímulo con una mínima manipulación del experimentador, lo que permitió construir la curva psicométrica de percepción táctil del modelo Shank3B^{-/-}.

A pesar de contar con grupos reducidos, una vez más en esta prueba es posible observar un fenotipo de hiposensibilidad en el grupo Shank3B^{-/-}. Se observa una reducción en el umbral de detección y en la respuesta promedio del grupo Shank3B^{-/-} observando un desplazamiento a la derecha de ambas curvas (Fig.10).

Estos resultados, en conjunto, confirman la presencia de déficits sensoriales con un fenotipo de hiposensibilidad en el modelo Shank3B^{-/-}. Mismos que concuerdan con el fenotipo reportado en jóvenes con SPM (Tavassoli et al., 2021). De igual manera, los resultados concuerdan con lo reportado por el grupo de Balasco y colaboradores (Balasco et al., 2021), en donde se utiliza un protocolo de estimulación “naturalista” que no requiere de entrenamiento, similar al empleado en este trabajo pero en animales adultos.

Sin embargo, estos resultados difieren del fenotipo de hipersensibilidad reportado por el grupo de Chen y colaboradores (Q. Chen et al., 2020). La principal diferencia entre estos

trabajos son los paradigmas sensoriales empelados. Es posible que el entrenamiento y las conductas guiadas a una recompensa logren enganchar a los animales y generen un cambio en la dinámica que sea capaz de revertir el fenotipo sensorial. Este tipo de comportamiento se ha observado en personas con TEA, donde ocurre una restricción en los intereses a tal grado que genera conductas obsesivo-compulsivas relacionadas con el estímulo o actividad de fijación (Pazuniak & Pekrul, 2020). No obstante, todavía no existe suficiente información acerca de la dinámica de estos circuitos para poder comprender lo que sucede en los TEA. Por lo tanto, resulta relevante estudiar los fenotipos sensoriales en distintos paradigmas conductuales, tanto aquellos que requieren entrenamiento como aquellos que no, y estudiar la transición del fenotipo de uno a otro.

En los últimos años se han comenzado a explorar las bases neurobiológicas que subyacen a los déficits somatosensoriales, sin embargo, también existen muchos resultados contradictorios. El modelo $Shank3B^{-/-}$ no es la excepción a esto, presentando reportes de hipoactividad cortical (Balasco et al., 2021) e hiperactividad excitatoria en neuronas corticales de S1 (Q. Chen et al., 2020). No obstante, aún no existen estudios que aborden la actividad talámica en el procesamiento somatosensorial en los modelos de TEA, a pesar de saber que en pacientes con TEA existen reportes de conexiones talamocorticales atípicas (Green et al., 2015; Nair et al., 2013, 2021).

En este trabajo, se realizaron registros de fijación de voltaje/corriente en su modalidad de célula completa en el complejo VB talámico para poder caracterizar la actividad talámica que subyace a los déficits somatosensoriales táctiles del modelo $Shank3B^{-/-}$. Al observar los potenciales de acción se observaron diferencias en sus propiedades al igual que en las propiedades intrínsecas pasivas de las neuronas del complejo VB (Fig.12). En el grupo $Shank3B^{-/-}$ presentó una disminución en la amplitud del potencial de acción, una disminución en el post-potencial hiperpolarizante, al igual que un aumento en la reobase. Estos resultados sugieren una hipoexcitabilidad en las neuronas del complejo VB talámico, lo cual se confirmó al evaluar las propiedades de disparo tónico donde se observó un desplazamiento a la derecha de la curva IF y por consecuencia un aumento en el intervalo interevento (Fig.13); mismo que se observó en el disparo en ráfaga donde persiste la reducción en el número de potenciales de acción (Fig.14).

La deficiencia de la proteína Shank3 se ha relacionado con diversas canalopatías, entre ellas las de los canales controlados por nucleótidos cíclicos activados por hiperpolarización (HCN) (Yi et al., 2016), expresados en altos niveles en el complejo VB talámico (Notomi & Shigemoto, 2004). Estos canales son selectivos a K^+ y Na^+ , generando una corriente entrante (I_h) que genera una despolarización tónica contribuyendo a la integración de la transmisión sináptica, el mantenimiento del RMP, AHP y el inicio/propagación de los potenciales de acción (Biel et al., 2009). Una reducción en la corriente I_h podría explicar las alteraciones en las propiedades intrínsecas y el perfil de hipoexcitabilidad que presentó el grupo $Shank3B^{-/-}$ en este trabajo.

En el modelo $Shank3B^{-/-}$ se ha reportado una reducción de la corriente I_h dada por una reducción en la expresión de los canales HCN2 (Zhu et al., 2018). Esta reducción regula a la baja las dinámicas de disparo de las neuronas, generando una disminución en la frecuencia de disparo, la amplitud del potencial de acción y un aumento en el umbral de disparo en las neuronas del complejo VB (Zhu et al., 2018). En otro estudio, al aplicar un bloqueador de los canales HCN se genera una reducción en el AHP en neuronas prefrontales (Yang et al., 2018). En las neuronas del complejo VB del modelo $Shank3B^{-/-}$ fue posible observar muchas de las características que ocurren a consecuencia de la reducción en la corriente I_h , por lo que esta puede ser la responsable de la hipoactividad de las neuronas del complejo VB talámico que observamos en los ratones $Shank3B^{-/-}$. No obstante, la reducción de la corriente I_h también se caracteriza por generar un aumento en la resistencia de membrana y un RMP más hiperpolarizado, propiedades que no se observan en este trabajo.

Por otro lado, la deficiencia de Shank3, presente en neuronas inducidas de pacientes con SPM, genera alteraciones mayores en la transmisión sináptica excitatoria, reportando una disminución en la frecuencia y amplitud de los eventos sinápticos excitatorios espontáneos (Shcheglovitov et al., 2013). En este trabajo, se observan los mismos resultados en el complejo VB talámico, presentando una reducción en la amplitud y el número de eventos, y por ende, un aumento en el intervalo interevento (Fig.15), por lo que se puede confirmar la presencia de alteraciones en la transmisión sináptica en nuestro modelo $Shank3B^{-/-}$.

En conjunto, estos resultados indican la presencia de una hipoexcitabilidad en el complejo VB talámico, resultados que concuerdan con lo reportado en la corteza S1 por el grupo de Balasco y colaboradores (2021), al igual que una reducción en las entradas sinápticas. Por lo

que la hipoexcitabilidad en el complejo VB talámico puede subyacer la hiposensibilidad táctil observada en el modelo Shank3B^{-/-}.

Este trabajo ofrece un nuevo punto de vista sobre de la relevancia de los circuitos talamocorticales en los déficits sensoriales presentes en los TEA, lo que sienta las bases para el estudio de su relación con los síntomas centrales y ofrecen una nueva perspectiva de la fisiología del trastorno. Los déficits sensoriales en etapas tempranas tienen un gran impacto en el correcto desarrollo de habilidades cognitivas superiores, entre ellas las habilidades sociales, por lo que resulta de gran importancia profundizar en los mecanismos que subyacen estos déficits para desarrollar nuevas estrategias de intervención temprana.

9. Conclusiones

Con base a los resultados de este proyecto se concluyó que:

- > El modelo murino Shank3B^{-/-} presentó conductas asociadas a los TEA como acicalamiento excesivo, baja exploración y déficits sociales desde etapas tempranas del desarrollo postnatal y estas aumentan en severidad hasta alcanzar la madurez.
- > El modelo murino Shank3B^{-/-} presentó déficits somatosensoriales táctiles, desde etapas tempranas, exhibiendo un fenotipo de hiposensibilidad ante tareas de estimulación “naturalistas”.
- > Las neuronas del complejo VB presentaron una disminución en la frecuencia de disparo generalizada, una disminución en la amplitud del potencial de acción y el post-potencial hiperpolarizante (AHP), así como un aumento en la reobase, alteraciones que indican un perfil de hipoexcitabilidad en el modelo Shank3B^{-/-}.
- > La hipoexcitabilidad y alteraciones en la dinámica de disparo de las neuronas del complejo VB talámico pudieran ser parte de los mecanismos que subyacen la hiposensibilidad táctil observada en el modelo Shank3B^{-/-}.
- > Es posible que la dinámica del circuito de procesamiento somatosensorial pueda ser modificada por mecanismos de plasticidad y/o modulación top-down.

10. Referencias

- Abrahams, B. S., & Geschwind, D. H. (2008). Advances in autism genetics: On the threshold of a new neurobiology. *Nature Reviews Genetics*, *9*(5), 341–355.
<https://doi.org/10.1038/nrg2346>
- Adams, J. N., Feldman, H. M., Huffman, L. C., & Loe, I. M. (2015). Sensory processing in preterm preschoolers and its association with executive function. *Early Human Development*, *91*(3), 227–233.
- Adibi, M., Diamond, M. E., and Arabzadeh, E. (2012). Behavioral study of whisker-mediated vibration sensation in rats. *PNAS*, *109*, 971–976. <https://doi.org/10.1073/pnas.1116726109>
- Adibi, M. (2019). Whisker-Mediated Touch System in Rodents : From Neuron to Behavior. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *13*(August), 1–24.
<https://doi.org/10.3389/fnsys.2019.00040>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5*.
- Aronoff, R., Matyas, F., Mateo, C., Ciron, C., Schneider, B., & Petersen, C. C. H. (2010). Long-range connectivity of mouse primary somatosensory barrel cortex. *European Journal of Neuroscience*, *31*(12), 2221–2233. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07264.x>
- Ashburner, J., Ziviani, J., & Rodger, S. (2008). Sensory processing and classroom emotional, behavioral, and educational outcomes in children with autism spectrum disorder. *The American Journal of Occupational Therapy : Official Publication of the American Occupational Therapy Association*, *62*(5), 564–573.
<https://doi.org/10.5014/ajot.62.5.564>
- Ayres, A. J., & Robbins, J. (2005). *Sensory integration and the child: Understanding hidden sensory challenges*. Western Psychological Services.
- Bakker, C. E., Verheij, C., Willemsen, R., Van Der Helm, R., & Oerlemans, F. (1994). Ver-925 mey M, et al. Fmr1 knockout mice: a model to study fragile X mental 926 retardation. *Cell*, *78*, 23–33.
- Balaan, C., Corley, M. J., Eulalio, T., Leite-Ahyo, K., Pang, A. P. S., Fang, R., Khadka, V. S., Maunakea, A. K., & Ward, M. A. (2019). Juvenile Shank3b deficient mice present with behavioral phenotype relevant to autism spectrum disorder. *Behavioural Brain Research*, *356*, 137–147. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.08.005>
- Balasco, L., Pagani, M., Pangrazzi, L., Schlosman, E., Mattioni, L., Galbusera, A., Provenzano, G., Gozzi, A., & Bozzi, Y. (2021). Somatosensory processing deficits and altered cortico-hippocampal connectivity in Shank3b^{-/-} mice. *BioRxiv*, 2021.02.28.433258.

<https://doi.org/10.1101/2021.02.28.433258>

- Baron-Cohen, S., Leslie, A. M., & Frith, U. (1985). Does the autistic child have a “theory of mind”? *Cognition*, *21*(1), 37–46.
- Baum, S. H., Stevenson, R. A., & Wallace, M. T. (2015). Behavioral, perceptual, and neural alterations in sensory and multisensory function in autism spectrum disorder. *Progress in Neurobiology*, *134*, 140–160. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.09.007>
- Ben-Sasson, A., Hen, L., Fluss, R., Cermak, S. A., Engel-Yeger, B., & Gal, E. (2009). A meta-analysis of sensory modulation symptoms in individuals with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *39*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1007/s10803-008-0593-3>
- Bennetto, L., Kushner, E. S., & Hyman, S. L. (2007). Olfaction and Taste Processing in Autism. *Biological Psychiatry*, *62*(9), 1015–1021. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.04.019>
- Bertone, A., Mottron, L., Jelenic, P., & Faubert, J. (2005). Enhanced and diminished visuo-spatial information processing in autism depends on stimulus complexity. *Brain*, *128*(10), 2430–2441.
- Biel, M., Wahl-Schott, C., Michalakis, S., & Zong, X. (2009). Hyperpolarization-activated cation channels: from genes to function. *Physiological Reviews*, *89*(3), 847–885. <https://doi.org/10.1152/physrev.00029.2008>
- Bouet, V., Boulouard, M., Toutain, J., Divoux, D., Bernaudin, M., Schumann-Bard, P., & Freret, T. (2009). The adhesive removal test: a sensitive method to assess sensorimotor deficits in mice. *Nature Protocols*, *4*(10), 1560–1564. <https://doi.org/10.1038/nprot.2009.125>
- Bourgeron, T. (2009). A synaptic trek to autism. *Current Opinion in Neurobiology*, *19*(2), 231–234. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2009.06.003>
- Brauer, J., Xiao, Y., Poulain, T., Friederici, A., & Schirmer, A. (2016). Frecuencia de tacto materna predice Descansando actividad y conectividad del cerebro en desarrollo social. *Corteza Cerebral*, *26*(8), 3544–3552.
- Bruneau, N., Bonnet-Brilhault, F., Gomot, M., Adrien, J.-L., & Barthélémy, C. (2003). Cortical auditory processing and communication in children with autism: electrophysiological/behavioral relations. *International Journal of Psychophysiology*, *51*(1), 17–25.
- Caglayan, A. O. (2010). Genetic causes of syndromic and non-syndromic autism. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *52*(2), 130–138. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2009.03523.x>

- Capps, L., Sigman, M., & Mundy, P. (1994). Attachment security in children with autism. *Development and Psychopathology*, *6*(2), 249–261.
- Carbonetto, S. (2014). A blueprint for research on Shankopathies: A view from research on autism spectrum disorder. *Developmental Neurobiology*, *74*(2), 85–112.
<https://doi.org/10.1002/dneu.22150>
- Cardy, J. E. O., Flagg, E. J., Roberts, W., & Roberts, T. P. L. (2008). Auditory evoked fields predict language ability and impairment in children. *International Journal of Psychophysiology*, *68*(2), 170–175.
- Carter, M., & Shieh, J. C. (2015). *Guide to Research Techniques in Neuroscience*. Elsevier Science. <https://books.google.com.mx/books?id=R92cBAAQBAJ>
- Cascio, C. J., Lorenzi, J., & Baranek, G. T. (2016). Self-reported Pleasantness Ratings and Examiner-Coded Defensiveness in Response to Touch in Children with ASD: Effects of Stimulus Material and Bodily Location. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *46*(5), 1528–1537. <https://doi.org/10.1007/s10803-013-1961-1>
- Cascio, C. J., Moore, D., & McGlone, F. (2019). Social touch and human development. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *35*, 5–11.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.dcn.2018.04.009>
- Cascio, C., McGlone, F., Folger, S., Tannan, V., Baranek, G., Pelphrey, K. A., & Essick, G. (2008). Tactile perception in adults with autism: a multidimensional psychophysical study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *38*(1), 127–137.
<https://doi.org/10.1007/s10803-007-0370-8>
- Chao, H.-T., Chen, H., Samaco, R. C., Xue, M., Chahrour, M., Yoo, J., Neul, J. L., Gong, S., Lu, H.-C., Heintz, N., Ekker, M., Rubenstein, J. L. R., Noebels, J. L., Rosenmund, C., & Zoghbi, H. Y. (2010). Dysfunction in GABA signalling mediates autism-like stereotypies and Rett syndrome phenotypes. *Nature*, *468*(7321), 263–269.
<https://doi.org/10.1038/nature09582>
- Chen, Q., Deister, C. A., Gao, X., Guo, B., Lynn-Jones, T., Chen, N., Wells, M. F., Liu, R., Goard, M. J., Dimidschstein, J., Feng, S., Shi, Y., Liao, W., Lu, Z., Fishell, G., Moore, C. I., & Feng, G. (2020). Dysfunction of cortical GABAergic neurons leads to sensory hyper-reactivity in a Shank3 mouse model of ASD. *Nature Neuroscience*, *23*(4), 520–532.
<https://doi.org/10.1038/s41593-020-0598-6>
- Chen, R. Z., Akbarian, S., Tudor, M., & Jaenisch, R. (2001). Deficiency of methyl-CpG binding protein-2 in CNS neurons results in a Rett-like phenotype in mice. *Nature Genetics*, *27*(3), 327–331.
- Cheng, N., Pagtalunan, E., Abushaibah, A., Naidu, J., Stell, W. K., Rho, J. M., & Sauvé, Y. (2020). Atypical visual processing in a mouse model of autism. *Scientific Reports*, *10*(1),

12390. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68589-9>

Chiarotti, F., & Venerosi, A. (2020). Epidemiology of Autism Spectrum Disorders: A Review of Worldwide Prevalence Estimates Since 2014. *Brain Sciences*, *10*(5), 274.

<https://doi.org/10.3390/brainsci10050274>

Coghlan, S., Horder, J., Inkster, B., Mendez, M. A., Murphy, D. G., & Nutt, D. J. (2012). GABA system dysfunction in autism and related disorders: from synapse to symptoms.

Neuroscience and Biobehavioral Reviews, *36*(9), 2044–2055.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.07.005>

Coskun, Mehmet A, Loveland, K. A., Pearson, D. A., Papanicolaou, A. C., & Sheth, B. R. (2013). Interaction of finger representations in the cortex of individuals with autism: a functional window into cortical inhibition. *Autism Research : Official Journal of the International Society for Autism Research*, *6*(6), 542–549.

<https://doi.org/10.1002/aur.1314>

Coskun, Mehmet Akif, Varghese, L., Reddoch, S., Castillo, E. M., Pearson, D. A., Loveland, K. A., Papanicolaou, A. C., & Sheth, B. R. (2009). How somatic cortical maps differ in autistic and typical brains. *NeuroReport*, *20*(2).

https://journals.lww.com/neuroreport/Fulltext/2009/01280/How_somatic_cortical_maps_differ_in_autistic_and.15.aspx

Dahlhaus, R. (2018). Of Men and Mice: Modeling the Fragile X Syndrome. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *11*, 41. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00041>

Dhamne, S. C., Silverman, J. L., Super, C. E., Lammers, S. H. T., Hameed, M. Q., Modi, M. E., Copping, N. A., Pride, M. C., Smith, D. G., Rotenberg, A., Crawley, J. N., & Sahin, M. (2017). Replicable in vivo physiological and behavioral phenotypes of the Shank3B null mutant mouse model of autism. *Molecular Autism*, *8*(1), 26.

<https://doi.org/10.1186/s13229-017-0142-z>

Dinstein, I., Heeger, D. J., Lorenzi, L., Minshew, N. J., Malach, R., & Behrmann, M. (2012). Unreliable evoked responses in autism. *Neuron*, *75*(6), 981–991.

<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.07.026>

Ferri, R., Elia, M., Agarwal, N., Lanuzza, B., Musumeci, S. A., & Pennisi, G. (2003). The mismatch negativity and the P3a components of the auditory event-related potentials in autistic low-functioning subjects. *Clinical Neurophysiology*, *114*(9), 1671–1680.

Foss-Feig, J. H., Heacock, J. L., & Cascio, C. J. (2012). TACTILE RESPONSIVENESS PATTERNS AND THEIR ASSOCIATION WITH CORE FEATURES IN AUTISM SPECTRUM DISORDERS. *Research in Autism Spectrum Disorders*, *6*(1), 337–344.

<https://doi.org/10.1016/j.rasd.2011.06.007>

Foundation, P.-M. S. (2020). *How rare is Phelan-McDermid Syndrome? What Is Phelan-*

McDermid Syndrome? https://www.pmsf.org/about_pms/

- Fyffe, S. L., Neul, J. L., Samaco, R. C., Chao, H.-T., Ben-Shachar, S., Moretti, P., McGill, B. E., Goulding, E. H., Sullivan, E., & Tecott, L. H. (2008). Deletion of *Mecp2* in *Sim1*-expressing neurons reveals a critical role for MeCP2 in feeding behavior, aggression, and the response to stress. *Neuron*, *59*(6), 947–958.
- Gogolla, N., Takesian, A. E., Feng, G., Fagiolini, M., & Hensch, T. K. (2014). Sensory integration in mouse insular cortex reflects GABA circuit maturation. *Neuron*, *83*(4), 894–905. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.06.033>
- Gonçalves, J. T., Anstey, J. E., Golshani, P., & Portera-Cailliau, C. (2013). Circuit level defects in the developing neocortex of Fragile X mice. *Nature Neuroscience*, *16*(7), 903–909. <https://doi.org/10.1038/nn.3415>
- Green, S. A., Hernandez, L., Tottenham, N., Krasileva, K., Bookheimer, S. Y., & Dapretto, M. (2015). Neurobiology of Sensory Overresponsivity in Youth With Autism Spectrum Disorders. *JAMA Psychiatry*, *72*(8), 778. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0737>
- Guy, J., Hendrich, B., Holmes, M., Martin, J. E., & Bird, A. (2001). A mouse *Mecp2*-null mutation causes neurological symptoms that mimic Rett syndrome. *Nature Genetics*, *27*(3), 322–326.
- Haberl, M. G., Zerbi, V., Veltien, A., Ginger, M., Heerschap, A., & Frick, A. (2015). Structural-functional connectivity deficits of neocortical circuits in the *Fmr1*^{-/-} mouse model of autism. *Science Advances*, *1*(10), e1500775. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1500775>
- Hamilton, S. M., Green, J. R., Veeraragavan, S., Yuva, L., McCoy, A., Wu, Y., Warren, J., Little, L., Ji, D., & Cui, X. (2014). *Fmr1* and *Nlgn3* knockout rats: novel tools for investigating autism spectrum disorders. *Behavioral Neuroscience*, *128*(2), 103.
- Harris, J. (2018). Leo Kanner and autism: a 75-year perspective. *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)*, *30*(1), 3–17. <https://doi.org/10.1080/09540261.2018.1455646>
- He, C. X., Cantu, D. A., Mantri, S. S., Zeiger, W. A., Goel, A., & Portera-Cailliau, C. (2017). Tactile Defensiveness and Impaired Adaptation of Neuronal Activity in the *Fmr1* Knock-Out Mouse Model of Autism. *The Journal of Neuroscience*, *37*(27), 6475 LP – 6487. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0651-17.2017>
- Hill, E. L. (2004). Executive dysfunction in autism. *Trends in Cognitive Sciences*, *8*(1), 26–32.
- Hlushchuk, Y. (2015). Tactile processing in human somatosensory and auditory cortices. In *Brain Research* (Issue January 2007).
- Hodges, H., Fealko, C., & Soares, N. (2020). Autism spectrum disorder: definition,

- epidemiology, causes, and clinical evaluation. *Translational Pediatrics*, 9(Suppl 1), S55–S65. <https://doi.org/10.21037/tp.2019.09.09>
- Humes, L. E., Busey, T. A., Craig, J., & Kewley-Port, D. (2013). Are age-related changes in cognitive function driven by age-related changes in sensory processing? *Attention, Perception, & Psychophysics*, 75(3), 508–524.
- Jamann, N., Jordan, M., & Engelhardt, M. (2018). Activity-Dependent Axonal Plasticity in Sensory Systems. *Neuroscience*, 368, 268–282. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.07.035>
- Kaas, J. H. (1989). The evolution of complex sensory systems in mammals. *Journal of Experimental Biology*, 146(1), 165 LP – 176. <http://jeb.biologists.org/content/146/1/165.abstract>
- Källstrand, J., Olsson, O., Nehlstedt, S. F., Sköld, M. L., & Nielzén, S. (2010). Abnormal auditory forward masking pattern in the brainstem response of individuals with Asperger syndrome. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 6, 289.
- Kas, M. J., Glennon, J. C., Buitelaar, J., Ey, E., Biemans, B., Crawley, J., Ring, R. H., Lajonchere, C., Esclassan, F., Talpos, J., Noldus, L. P. J. J., Burbach, J. P. H., & Steckler, T. (2014). Assessing behavioural and cognitive domains of autism spectrum disorders in rodents: current status and future perspectives. *Psychopharmacology*, 231(6), 1125–1146. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3268-5>
- Kazdoba, T. M., Leach, P. T., Silverman, J. L., & Crawley, J. N. (2014). Modeling fragile X syndrome in the Fmr1 knockout mouse. *Intractable & Rare Diseases Research*, 3(4), 118–133. <https://doi.org/10.5582/irdr.2014.01024>
- Kim, U., and Ebner, F. (1999). Barrels and septa: separate circuits in rat barrel field cortex. *Journal of Comparative Neurology*, 408, 489–505.
- Kim, T., Hooks, B. M., & Cheetham, C. E. J. (2020). Chapter 7 - Circuit development in somatosensory cortex. In J. Rubenstein, P. Rakic, B. Chen, & K. Y. B. T.-N. C. and C. D. (Second E. Kwan (Eds.), *Neural Circuit and Cognitive Development* (2nd ed., pp. 143–166). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814411-4.00007-X>
- Kwon, S., Kim, J., Choe, B.-H., Ko, C., & Park, S. (2007). Electrophysiologic assessment of central auditory processing by auditory brainstem responses in children with autism spectrum disorders. *Journal of Korean Medical Science*, 22(4), 656–659.
- Lam, Y. W., and Sherman, S. S. (2007). Different topography of the reticulothalamic inputs to first-and higher-order somatosensory thalamic relays revealed using photostimulation. *Journal of Neurophysiology*, 98, 2903–2909. <https://doi.org/doi:10.1152/jn.00782.2007>

- Lammert, D. B., & Howell, B. W. (2016). RELN Mutations in Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *10*, 84. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00084>
- Lázaro, A., & Berruezo, P. (2009). La pirámide del desarrollo humano. *Revista Iberoamericana de Psicomotricidad y Técnicas Corporales*, *34*(9), 2.
- Li, J., Lin, X., Wang, M., Hu, Y., Xue, K., Gu, S., Lv, L., Huang, S., & Xie, W. (2020). Potential role of genomic imprinted genes and brain developmental related genes in autism. *BMC Medical Genomics*, *13*(1), 54. <https://doi.org/10.1186/s12920-020-0693-2>
- Liao, W., Gandal, M. J., Ehrlichman, R. S., Siegel, S. J., & Carlson, G. C. (2012). MeCP2+/- mouse model of RTT reproduces auditory phenotypes associated with Rett syndrome and replicate select EEG endophenotypes of autism spectrum disorder. *Neurobiology of Disease*, *46*(1), 88–92. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.12.048>
- LoParo, D., & Waldman, I. D. (2015). The oxytocin receptor gene (OXTR) is associated with autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, *20*(5), 640–646. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.77>
- Marco, E. J., Hinkley, L. B. N., Hill, S. S., & Nagarajan, S. S. (2011). Sensory processing in autism: A review of neurophysiologic findings. *Pediatric Research*, *69*(5 PART 2), 48–54. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3182130c54>
- Marik, S. A., Yamahachi, H., McManus, J. N. J., Szabo, G., & Gilbert, C. D. (2010). Axonal dynamics of excitatory and inhibitory neurons in somatosensory cortex. *PLoS Biology*, *8*(6), e1000395.
- McBride, S. M., Bell, A. J., & Jongens, T. A. (2012). Behavior in a Drosophila model of fragile X. *Modeling Fragile X Syndrome*, 83–117.
- McBride, S. M. J., Choi, C. H., Wang, Y., Liebelt, D., Braunstein, E., Ferreiro, D., Sehgal, A., Siwicki, K. K., Dockendorff, T. C., & Nguyen, H. T. (2005). Pharmacological rescue of synaptic plasticity, courtship behavior, and mushroom body defects in a Drosophila model of fragile X syndrome. *Neuron*, *45*(5), 753–764.
- McGill, B. E., Bundle, S. F., Yaylaoglu, M. B., Carson, J. P., Thaller, C., & Zoghbi, H. Y. (2006). Enhanced anxiety and stress-induced corticosterone release are associated with increased Crh expression in a mouse model of Rett syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *103*(48), 18267–18272.
- Medrihan, L., Tantalaki, E., Aramuni, G., Sargsyan, V., Dudanova, I., Missler, M., & Zhang, W. (2008). Early Defects of GABAergic Synapses in the Brain Stem of a MeCP2 Mouse Model of Rett Syndrome. *Journal of Neurophysiology*, *99*(1), 112–121. <https://doi.org/10.1152/jn.00826.2007>
- Mikkelsen, M., Wodka, E. L., Mostofsky, S. H., & Puts, N. A. J. (2018). Autism spectrum disorder in the scope of tactile processing. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *29*,

140–150. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2016.12.005>

- Moessner, R., Marshall, C. R., Sutcliffe, J. S., Skaug, J., Pinto, D., Vincent, J., Zwaigenbaum, L., Fernandez, B., Roberts, W., Szatmari, P., & Scherer, S. W. (2007). Contribution of SHANK3 Mutations to Autism Spectrum Disorder. *The American Journal of Human Genetics*, *81*(6), 1289–1297. <https://doi.org/https://doi.org/10.1086/522590>
- Monteiro, P., & Feng, G. (2017). SHANK proteins: Roles at the synapse and in autism spectrum disorder. *Nature Reviews Neuroscience*, *18*(3), 147–157. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.183>
- Na, E. S., Nelson, E. D., Adachi, M., Autry, A. E., Mahgoub, M. A., Kavalali, E. T., & Monteggia, L. M. (2012). A Mouse Model for MeCP2 Duplication Syndrome: MeCP2 Overexpression Impairs Learning and Memory and Synaptic Transmission. *The Journal of Neuroscience*, *32*(9), 3109 LP – 3117. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6000-11.2012>
- Nair, A., Jalal, R., Liu, J., Tsang, T., McDonald, N. M., Jackson, L., Ponting, C., Jeste, S. S., Bookheimer, S. Y., & Dapretto, M. (2021). Altered Thalamocortical Connectivity in 6-Week-Old Infants at High Familial Risk for Autism Spectrum Disorder. *Cerebral Cortex*, *31*(9), 4191–4205. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhab078>
- Nair, A., Treiber, J. M., Shukla, D. K., Shih, P., & Müller, R. A. (2013). Impaired thalamocortical connectivity in autism spectrum disorder: A study of functional and anatomical connectivity. *Brain*, *136*(6), 1942–1955. <https://doi.org/10.1093/brain/awt079>
- Nicolelis, M. A. L. (2005). Computing with thalamocortical ensembles during different behavioural states. *The Journal of Physiology*, *566*(1), 37–47. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.083709>
- Notomi, T., & Shigemoto, R. (2004). Immunohistochemical localization of Ih channel subunits, HCN1–4, in the rat brain. *Journal of Comparative Neurology*, *471*(3), 241–276.
- Orefice, L. L. L., Zimmerman, A. L. L., Chirila, A. M. M., Sleboda, S. J. J., Head, J. P. P., & Ginty, D. D. D. (2016). Peripheral Mechanosensory Neuron Dysfunction Underlies Tactile and Behavioral Deficits in Mouse Models of ASDs. *Cell*, *166*(2), 299–313. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.033>
- Ouhtit, A., Al-Farsi, Y. M., Gupta, I., Waly, M. I., & Al-Sharbati, M. M. (2014). Genetics of Autism Spectrum Disorder: Experience in Developing Countries. In V. B. Patel, V. R. Preedy, & C. R. Martin (Eds.), *Comprehensive Guide to Autism* (pp. 27–47). Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-4788-7_149
- Pais-Vieira, M., Kunicki, C., Tseng, P.-H., Martin, J., Lebedev, M., & Nicolelis, M. A. L. (2015). Cortical and thalamic contributions to response dynamics across layers of the primary somatosensory cortex during tactile discrimination. *Journal of Neurophysiology*, *114*(3),

1652–1676. <https://doi.org/10.1152/jn.00108.2015>

- Pais-Vieira, M., Lebedev, M. A., Wiest, M. C., & Nicolelis, M. A. L. (2013). Simultaneous Top-down Modulation of the Primary Somatosensory Cortex and Thalamic Nuclei during Active Tactile Discrimination. *The Journal of Neuroscience*, *33*(9), 4076 LP – 4093. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1659-12.2013>
- Panksepp, J., Jochman, K., Kim, J., Koy, J., Wilson, E., Chen, Q., Wilson, C., & Lahvis, G. (2007). Affiliative Behavior, Ultrasonic Communication and Social Reward Are Influenced by Genetic Variation in Adolescent Mice. *PloS One*, *2*, e351. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000351>
- Pantoja, J., Ribeiro, S., Wiest, M., Soares, E., Gervasoni, D., Lemos, N. A. M., & Nicolelis, M. A. L. (2007). Neuronal Activity in the Primary Somatosensory Thalamocortical Loop Is Modulated by Reward Contingency during Tactile Discrimination. *The Journal of Neuroscience*, *27*(39), 10608 LP – 10620. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5279-06.2007>
- Pastor-Cerezuela, G., Fernández-Andrés, M.-I., Sanz-Cervera, P., & Marín-Suelves, D. (2020). The impact of sensory processing on executive and cognitive functions in children with autism spectrum disorder in the school context. *Research in Developmental Disabilities*, *96*, 103540. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ridd.2019.103540>
- Pazuniak, M., & Pekrul, S. R. (2020). Obsessive–Compulsive Disorder in Autism Spectrum Disorder Across the Lifespan. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, *29*(2), 419–432. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.chc.2019.12.003>
- Peça, J., Feliciano, C., Ting, J. T., Wang, W., Wells, M. F., Venkatraman, T. N., Lascola, C. D., Fu, Z., & Feng, G. (2011). Shank3 mutant mice display autistic-like behaviours and striatal dysfunction. *Nature*, *472*(7344), 437–442. <https://doi.org/10.1038/nature09965>
- Peixoto, R. T., Chantranupong, L., Hakim, R., Levasseur, J., Wang, W., Merchant, T., Gorman, K., Budnik, B., & Sabatini, B. L. (2019). Abnormal Striatal Development Underlies the Early Onset of Behavioral Deficits in Shank3B^{-/-} Mice. *Cell Reports*, *29*(7), 2016–2027.e4. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.10.021>
- Pelphrey, K. A., Shultz, S., Hudac, C. M., & Vander Wyk, B. C. (2011). Research Review: Constraining heterogeneity: the social brain and its development in autism spectrum disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *52*(6), 631–644. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2010.02349.x>
- Peng, Y., Lu, Z., Li, G., Piechowicz, M., Anderson, M., Uddin, Y., Wu, J., & Qiu, S. (2016). The autism-associated MET receptor tyrosine kinase engages early neuronal growth mechanism and controls glutamatergic circuits development in the forebrain. *Molecular Psychiatry*, *21*(7), 925–935. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.182>

- Phelan, K., & McDermid, H. E. (2011). The 22q13.3 Deletion Syndrome (Phelan-McDermid Syndrome). *Molecular Syndromology*, 2(3–5), 186–201.
<https://doi.org/10.1159/000334260>
- Reichova, I., & Sherman, S. M. (2004). Somatosensory Corticothalamic Projections: Distinguishing Drivers From Modulators. *Journal of Neurophysiology*, 92(4), 2185–2197.
<https://doi.org/10.1152/jn.00322.2004>
- Res, B. B. (2016). *Repetitive grooming and sensorimotor abnormalities in a ephrin-A knockout model for Autism Spectrum Disorders*. 115–128.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.09.012.Repetitive>
- Roberts, T. P. L., Khan, S. Y., Rey, M., Monroe, J. F., Cannon, K., Blaskey, L., Woldoff, S., Qasmieh, S., Gandal, M., & Schmidt, G. L. (2010). MEG detection of delayed auditory evoked responses in autism spectrum disorders: towards an imaging biomarker for autism. *Autism Research*, 3(1), 8–18.
- Robinson, S., Goddard, L., Dritschel, B., Wisley, M., & Howlin, P. (2009). Executive functions in children with autism spectrum disorders. *Brain and Cognition*, 71(3), 362–368.
- Rogers, S. J., Hepburn, S., & Wehner, E. (2003). Parent Reports of Sensory Symptoms in Toddlers with Autism and Those with Other Developmental Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 33(6), 631–642.
<https://doi.org/10.1023/B:JADD.0000006000.38991.a7>
- Ronconi, L., Molteni, M., & Casartelli, L. (2016). Building Blocks of Others' Understanding: A Perspective Shift in Investigating Social-Communicative Deficit in Autism. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10(APR2016), 1–5. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00144>
- Rosenhall, U., Nordin, V., Brantberg, K., & Gillberg, C. (2003). Autism and auditory brain stem responses. *Ear and Hearing*, 24(3), 206–214.
- Rotschafer, S., & Razak, K. (2013). Altered auditory processing in a mouse model of fragile X syndrome. *Brain Research*, 1506, 12–24.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.02.038>
- Rubenstein, J. L. R., & Merzenich, M. M. (2003). Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. *Genes, Brain, and Behavior*, 2(5), 255–267.
<https://doi.org/10.1034/j.1601-183x.2003.00037.x>
- Russo, N. M., Skoe, E., Trommer, B., Nicol, T., Zecker, S., Bradlow, A., & Kraus, N. (2008). Deficient brainstem encoding of pitch in children with autism spectrum disorders. *Clinical Neurophysiology*, 119(8), 1720–1731.
- Russo, N., Nicol, T., Trommer, B., Zecker, S., & Kraus, N. (2009). Brainstem transcription of speech is disrupted in children with autism spectrum disorders. *Developmental Science*, 12(4), 557–567.

- Sala, C., Vicidomini, C., Bigi, I., Mossa, A., & Verpelli, C. (2015). Shank synaptic scaffold proteins: keys to understanding the pathogenesis of autism and other synaptic disorders. *Journal of Neurochemistry*, *135*(5), 849–858. <https://doi.org/10.1111/jnc.13232>
- Schott, G. D. (1993). Penfield's homunculus: A note on cerebral cartography. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, *56*(4), 329–333. <https://doi.org/10.1136/jnnp.56.4.329>
- Seelke, A. M. H., Dooley, J. C., & Krubitzer, L. A. (2012). The emergence of somatotopic maps of the body in s1 in rats: The correspondence between functional and anatomical organization. *PLoS ONE*, *7*(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032322>
- Shahbazian, M. D., Young, J. I., Yuva-Paylor, L. A., Spencer, C. M., Antalffy, B. A., Noebels, J. L., Armstrong, D. L., Paylor, R., & Zoghbi, H. Y. (2002). Mice with truncated MeCP2 recapitulate many Rett syndrome features and display hyperacetylation of histone H3. *Neuron*, *35*(2), 243–254.
- Shcheglovitov, A., Shcheglovitova, O., Yazawa, M., Portmann, T., Shu, R., Sebastiano, V., Krawisz, A., Froehlich, W., Bernstein, J. A., Hallmayer, J. F., & Dolmetsch, R. E. (2013). SHANK3 and IGF1 restore synaptic deficits in neurons from 22q13 deletion syndrome patients. *Nature*, *503*(7475), 267–271. <https://doi.org/10.1038/nature12618>
- Smeets, E. E. J., Pelc, K., & Dan, B. (2012). Rett syndrome. *Molecular Syndromology*, *2*(3–5), 113–127. <https://doi.org/10.1159/000337637>
- Swadlow, H. A. (2003). Fast-spike Interneurons and Feedforward Inhibition in Awake Sensory Neocortex. *Cerebral Cortex*, *13*(1), 25–32. <https://doi.org/10.1093/cercor/13.1.25>
- Tannan, V., Holden, J. K., Zhang, Z., Baranek, G. T., & Tommerdahl, M. A. (2008). Perceptual metrics of individuals with autism provide evidence for disinhibition. *Autism Research*, *1*(4), 223–230. <https://doi.org/10.1002/aur.34>
- Tau, G. Z., & Peterson, B. S. (2010). Normal Development of Brain Circuits. *Neuropsychopharmacology*, *35*(1), 147–168. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.115>
- Tavassoli, T., Bellesheim, K., Tommerdahl, M., Holden, J. M., Kolevzon, A., & Buxbaum, J. D. (2016). Altered tactile processing in children with autism spectrum disorder. *Autism Research : Official Journal of the International Society for Autism Research*, *9*(6), 616–620. <https://doi.org/10.1002/aur.1563>
- Tavassoli, T., Hoekstra, R. A., & Baron-Cohen, S. (2014). The Sensory Perception Quotient (SPQ): development and validation of a new sensory questionnaire for adults with and without autism. *Molecular Autism*, *5*, 29. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-5-29>
- Tavassoli, T., Layton, C., Levy, T., Rowe, M., George-Jones, J., Zweifach, J., Lurie, S.,

- Buxbaum, J. D., Kolevzon, A., & Siper, P. M. (2021). Sensory Reactivity Phenotype in Phelan–McDermid Syndrome Is Distinct from Idiopathic ASD. In *Genes* (Vol. 12, Issue 7). <https://doi.org/10.3390/genes12070977>
- Thye, M. D., Bednarz, H. M., Herringshaw, A. J., Sartin, E. B., & Kana, R. K. (2018). The impact of atypical sensory processing on social impairments in autism spectrum disorder. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 29(September 2016), 151–167. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2017.04.010>
- Tomchek, S. D., & Dunn, W. (2007). Sensory processing in children with and without autism: a comparative study using the short sensory profile. *American Journal of Occupational Therapy*, 61(2), 190–200. <https://doi.org/10.5014/ajot.61.2.190>
- Tucker, B., Richards, R., & Lardelli, M. (2004). Expression of three zebrafish orthologs of human FMR1-related genes and their phylogenetic relationships. *Development Genes and Evolution*, 214(11), 567–574.
- Urduingio, R. G., Lopez-Serra, L., Lopez-Nieva, P., Alaminos, M., Diaz-Uriarte, R., Fernandez, A. F., & Esteller, M. (2008). Mecp2-null mice provide new neuronal targets for Rett syndrome. *PloS One*, 3(11), e3669.
- Vandenbroucke, M. W. G., Scholte, H. S., van Engeland, H., Lamme, V. A. F., & Kemner, C. (2008). A neural substrate for atypical low-level visual processing in autism spectrum disorder. *Brain*, 131(4), 1013–1024. <https://doi.org/10.1093/brain/awm321>
- Veinante, P., Jacquin, M. F., and Deschênes, M. (2000). Thalamic projections from the whisker-sensitive regions of the spinal trigeminal complex in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 420, 233–243. [https://doi.org/doi:10.1002/\(sici\)1096-9861\(20000501\)420:2<233::aid-cne6>3.0.co;2-t](https://doi.org/doi:10.1002/(sici)1096-9861(20000501)420:2<233::aid-cne6>3.0.co;2-t)
- Vlamings, P. H. J. M., Jonkman, L. M., van Daalen, E., van der Gaag, R. J., & Kemner, C. (2010). Basic Abnormalities in Visual Processing Affect Face Processing at an Early Age in Autism Spectrum Disorder. *Biological Psychiatry*, 68(12), 1107–1113. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.06.024>
- Wang, C., Geng, H., Liu, W., & Zhang, G. (2017). Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: a meta-analysis. *Medicine*, 96(18).
- Wicker, B., Monfardini, E., & Royet, J.-P. (2016). Olfactory processing in adults with autism spectrum disorders. *Molecular Autism*, 7(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s13229-016-0070-3>
- Wiśniowiecka-Kowalnik, B., & Nowakowska, B. A. (2019). Genetics and epigenetics of autism spectrum disorder—current evidence in the field. *Journal of Applied Genetics*, 60(1), 37–47. <https://doi.org/10.1007/s13353-018-00480-w>
- Wodka, E. L., Puts, N. A. J., Mahone, E. M., Edden, R. A. E., Tommerdahl, M., & Mostofsky, S.

- H. (2016). The role of attention in somatosensory processing: a multi-trait, multi-method analysis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 46(10), 3232–3241.
- Yang, S.-S., Li, Y.-C., Coley, A. A., Chamberlin, L. A., Yu, P., & Gao, W.-J. (2018). Cell-Type Specific Development of the Hyperpolarization-Activated Current, Ih, in Prefrontal Cortical Neurons . In *Frontiers in Synaptic Neuroscience* (Vol. 10). <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnsyn.2018.00007>
- Yi, F., Danko, T., Botelho, S. C., Patzke, C., Pak, C., Wernig, M., & Südhof, T. C. (2016). Autism-associated SHANK3 haploinsufficiency causes Ih channelopathy in human neurons. *Science (New York, N.Y.)*, 352(6286), aaf2669. <https://doi.org/10.1126/science.aaf2669>
- Zhang, Y., Bonnan, A., Bony, G., Ferezou, I., Pietropaolo, S., Ginger, M., Sans, N., Rossier, J., Oostra, B., LeMasson, G., & Frick, A. (2014). Dendritic channelopathies contribute to neocortical and sensory hyperexcitability in Fmr1(-/y) mice. *Nature Neuroscience*, 17(12), 1701–1709. <https://doi.org/10.1038/nn.3864>
- Zhu, M., Idikuda, V. K., Wang, J., Wei, F., Kumar, V., Shah, N., Waite, C. B., Liu, Q., & Zhou, L. (2018). Shank3-deficient thalamocortical neurons show HCN channelopathy and alterations in intrinsic electrical properties. *The Journal of Physiology*, 596(7), 1259–1276. <https://doi.org/10.1113/JP275147>