



INSTITUTO DE PSIQUIATRÍA Y SALUD MENTAL

AMI-TEA - INVESTIGACIÓN | NEWSLETTER

Resultados principales de las investigaciones en relación con la línea TEA

Las personas diagnosticadas de un Trastorno del Espectro Autista, (TEA), con frecuencia presentan de forma asociada trastornos somáticos y problemas de salud relevantes que requieren de una atención especializada, coordinada y multidisciplinar.

Además de las dificultades de accesibilidad y de adaptación al contexto sanitario no adaptado de las personas con TEA, en las últimas décadas se han puesto cada vez más de manifiesto los problemas de salud específicos que aparecen en estas personas.

La insuficiencia en la atención médica específica recibida por las personas con Trastornos del Espectro Autista, junto con sus particularidades comportamentales y de relación social, hicieron que se pusiese en marcha el "Programa AMITEA", que inició su actividad el 1 de abril de 2009 en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

El programa atiende a la población con TEA de la Comunidad de Madrid, y su objetivo general es facilitar el acceso a los servicios sanitarios especializados y los procesos dependientes o derivados de ellos (pruebas complementarias, ayudas técnicas especiales, etc.), así como mejorar la coordinación con los recursos no sanitarios en la atención a la salud de las personas con TEA.

Los objetivos específicos son evaluar el estado de salud de las personas con autismo, realizando un adecuado diagnóstico diferencial somático y psiquiátrico de cualquier descompensación sintomática. También, conocer en profundidad las características particulares de los pacientes con autismo a pesar de sus peculiaridades comunicativas. Por último, facilitar la atención sanitaria especializada a los pacientes autistas, informando de las características generales e individuales de los pacientes con TEA y formando a los especialistas médicos implicados en su tratamiento para su mejor atención.

ÍNDICE

- ❖ Solapamiento autismo y esquizofrenia
- ❖ Aspectos fenotípicos en TEA
- ❖ Neuroimagen en TEA
- ❖ Descubrimiento de genes candidatos de autismo. Variantes raras.
- ❖ Riesgo poligénico en autismo
- ❖ Aspectos fenotípicos y su relación con factores de riesgo genéticos y ambientales
- ❖ Eje intestino-cerebro
- ❖ Farmacología en TEA- Ensayos clínicos y otros
- ❖ Otros. Visibilidad y transferencia social
- ❖ Hacia una medicina más personalizada
- ❖ Reflexiones teóricas



Desde el Instituto de Psiquiatría y Salud Mental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón consideramos que la investigación debe estar imbricada de forma natural en la asistencia, para nutrirse mutuamente de forma bidireccional y muy ágil.

Por un lado, para trasladar a la clínica los hallazgos relevantes de la investigación propia y ajena, lo que se puede hacer solo si se está al día y de forma continua revisando la literatura relevante, y por otro lado para plantear al entorno de investigación las preguntas científicas que surgen cada día en el quehacer clínico y seleccionar algunas para su profundización y estudio riguroso.

Desde AMITEA hemos impulsado de forma muy fuerte la investigación, fundamentalmente traslacional, dedicando recursos humanos, solicitando becas de investigación, personal de investigación, implicándonos en el desarrollo de tesis doctorales e investigaciones multicéntricas nacionales e internacionales, en nuestro afán de participar del aumento del conocimiento de los TEA desde una perspectiva científica, y la mayoría de las veces, en sus aspectos neurobiológicos. Resumimos en esta newsletter algunos de los hallazgos más relevantes publicados hasta la fecha.

"La ciencia tiene el poder de mejorar la vida de todos. Negarle el conocimiento a una parte o partes de la población es un castigo que les impedirá alcanzar su máximo desarrollo"



Sitio web:

<http://www.hggm.es/ua>



Contacto:

91 426 93 96
91 586 81 35



Correo electrónico:

amitea.hgugm@salud.madrid.org



Como acción inicial durante la puesta en marcha de las investigaciones, fue necesario revisar la evidencia existente sobre la neurobiología de los TEA.

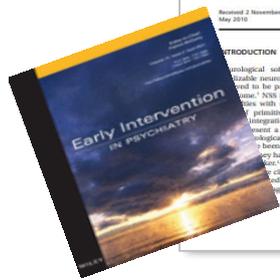
En ese contexto se publica una revisión en la que se describe la biología de los TEA como un conjunto de trastornos del neurodesarrollo con inicio muy temprano en la vida y una etiología compleja, heterogénea y multifactorial.

Parellada M, Penzol MJ, Pina L, Moreno C, González-Vioque E, Zalsman G, Arango C. The neurobiology of autism spectrum disorders. Eur Psychiatry. 2014 Jan;29(1):11-9



3

Solapamiento autismo y esquizofrenia



Mayoral M, Merchán-Naranjo J, Rapado M, Leiva M, Moreno C, Giráldez M, Arango C, Parellada M. Neurological soft signs in juvenile patients with Asperger syndrome, early-onset psychosis, and healthy controls. Early Interv Psychiatry. 2010 Nov;4(4):283-90

La línea de investigación en autismo del grupo surgió inicialmente de los estudios de primeros episodios psicóticos de inicio temprano, a raíz de la observación del solapamiento en algunos casos de TEA de alto funcionamiento y cuadros psicóticos durante la adolescencia. De los estudios de solapamiento neurobiológico entre autismo y esquizofrenia se ha podido extraer alguna información de corte genético, de estructura cerebral y de signos neurológicos menores.

Las bases neurobiológicas de los TEA estuvieron en cuestionamiento hasta hace solamente 1 ó 2 décadas. En los primeros trabajos en nuestro grupo, y procediendo de investigación en psicosis, estudiamos la presencia de signos neurológicos menores (SNM), desde hacía mucho tiempo descritos en esquizofrenia, en nuestra muestra de autismo sin discapacidad intelectual (TEA-SDI). Observamos que la presencia de SNM en nuestra muestra era equivalente a la existente en el grupo de adolescentes con trastornos psicóticos y significativamente mayor a la existente en controles sanos, lo que constituía un marcador claro de alteraciones en el neurodesarrollo.



Gracias a una beca europea, ahondamos en los aspectos genéticos comunes entre autismo y psicosis de inicio temprano, y estudiamos específicamente las variantes en genes que codifican para las proteínas de andamiaje de las neuronas glutamatérgicas, fundamentales para la transferencia de información en las redes intracelulares. De la revisión realizada se concluye que ambos trastornos comparten estar asociados con mutaciones puntuales y CNVs en genes relacionados con las proteínas de andamiaje implicadas en la densidad postsináptica, apoyando de nuevo los mecanismos de neurodesarrollo anómalo en ambos grupos de trastornos.

Soler J, Fañanás L, Parellada M, Krebs MO, Rouleau GA, Fatjó-Vilas M. Genetic variability in scaffolding proteins and risk for schizophrenia and autism-spectrum disorders: a systematic review. J Psychiatry Neurosci. 2018 Jul;43(4):223-244



Otros aspectos de solapamiento son los déficits en la cognición social. Estudiando la estructura cerebral con técnicas de neuroimagen, encontramos que ambos grupos de trastornos (psicosis y TEA) compartían déficits en el volumen de distintas partes de una región, la ínsula, importante para la adecuada o comprensión e integración de los estados mentales propios y ajenos.

Parellada M, Pina-Camacho L, Moreno C, Aleman Y, Krebs MO, Desco M, Merchán-Naranjo J, Del Rey-Mejías A, Boada L, Llorente C, Moreno D, Arango C, Janssen J. Insular pathology in young people with high-functioning autism and first-episode psychosis. Psychol Med. 2017 Oct;47(14):2472-2482



ORIGINAL ARTICLE

Insular pathology in young people with high-functioning autism and first-episode psychosis

M. Parellada¹, L. Pina-Camacho^{2,3}, C. Moreno⁴, Y. Aleman⁵, M.-O. Krebs⁶, M. Desco⁷, J. Merchán-Naranjo⁸, A. Del Rey-Mejías⁹, L. Boada¹, C. Llorente¹, D. Moreno¹, C. Arango¹ and J. Janssen¹⁰

Abstract

Background: Autism Spectrum Disorders (ASD) and psychosis share deficits in social cognition. The insular region has been associated with awareness of self and reality, which may be basic for proper social interactions.

Methods: Total and regional insular volume and thickness measurements were obtained from a sample of 20 children and adolescents with ASD, 20 with early onset first-episode psychosis (FEP), and 20 healthy controls (HC). Total, regional, and voxel-level volume and thickness measurements were compared between groups (with correction for multiple comparisons), and the relationship between these measurements and symptom severity was explored.

Results: Compared with HC, a shared volume deficit was observed for the right (but not the left) anterior insula (ASD: $p=0.007$, FEP: $p=0.002$), and for the bilateral posterior insula (left, ASD: $p=0.011$, FEP: $p=0.013$; right, ASD: $p=0.004$, FEP: $p=0.020$). A voxel-based morphometry (VBM) conjunction analysis showed that ASD and FEP patients shared a similar volume and thickness deficit in the left posterior insula. Within patients, right anterior ($r=-0.28$, $p=0.01$) and posterior ($r=-0.29$, $p=0.03$) insular volumes negatively correlated with the severity of insight deficits. Insular volume negatively correlated with the severity of autistic-like symptoms ($r=-0.36$, $p=0.03$).

Conclusion: The shared reduced volume and thickness in the anterior and posterior regions of the insula in ASD and the first tentative evidence that these conditions share structural pathology that may be linked to shared deficits in social cognition.

Keywords: Autism spectrum disorders, first-episode psychosis, insula, morphology, cortical thickness, volume.

Introduction

Autism spectrum disorders (ASD) and psychotic disorders (ASD) and psychotic disorders of neurodevelopmental origin share clinical and cognitive features (Krause et al. 2010; Himmer et al. 2015). However, it is unclear whether these shared clinical/cognitive phenotypes are related to a common neuroanatomical substrate but recent evidence suggests the insular cortex is a key region for these cognitive functions (Craig 2009; Newschwaner 2012; Moran et al. 2014).

The insula is a highly interconnected multimodal cortical region. While the posterior insula receives interoceptive and external somatosensory perception



Vimos que el volumen de algunas subregiones de la ínsula correlacionaba negativamente con la gravedad de la capacidad introspectiva de los pacientes o con la gravedad de los síntomas de autismo.

Estos hallazgos, además de dar un sustento biológico a algunas de las observaciones sobre el solapamiento sintomático entre autismo y esquizofrenia, ayudan a revisar la nomenclatura asociada a fenómenos clínicos que describimos con distintos nombres en distintas patologías. En concreto, la capacidad de introspección (*insight*) reconocida como alterada en la esquizofrenia y las dificultades en teoría de la mente que se han considerado nucleares al autismo.

A continuación, ahondamos en estos hallazgos estudiando las resonancias magnéticas de 29 pacientes con psicosis de primer episodio de inicio temprano (EO-FEP) y 26 controles con desarrollo típico (TD) (rango de edad de 10 a 18 años) y pacientes de una base de datos pública, para el análisis de replicación. ASD y EO-FEP compartían adelgazamiento cortical y superficie reducida en la ínsula bilateral; este hallazgo apunta nuevamente a que la ínsula parece ser una región con vulnerabilidad transdiagnóstica. déficits en CT y SA en personas jóvenes con TEA y psicosis.

Díaz-Caneja CM, Schnack H, Martínez K, Santonja J, Alemán-Gomez Y, Pina-Camacho L, Moreno C, Fraguas D, Arango C, Parellada M, Janssen J. Neuroanatomical deficits shared by youth with autism spectrum disorders and psychotic disorders. Hum Brain Mapp. 2019 Apr 1;40(5):1643-1653





En este trabajo quisimos ver la posibilidad de medir sintomatología autista en pacientes con psicosis. Para ello, adaptamos la PANSS, escala de sintomatología de esquizofrenia, creando una subescala, PAUSS, para medir gravedad de sintomatología autista. Aplicamos esta subescala a un grupo de personas jóvenes con autismo y otra con esquizofrenia, junto con instrumentos *gold standard* para evaluar síntomas autistas. Comprobamos que, efectivamente, esa escala de nueva creación podía medir con cierta validez un fenotipo autista dentro de los pacientes con esquizofrenia y además correlacionar de forma moderada con el funcionamiento global.

Pina-Camacho L, Boada L, Díaz-Caneja CM, García-Alcón A, Burdeus M, Serrano-Drozdzowskyj E, Fraguas D, Moreno C, Parellada M. The Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia Autism Severity Scale (PAUSS) in young people with autism and schizophrenia. Rev Psiquiatr Salud Ment. 2020 Jul-Sep;13(3):118-130



Para medir los déficits en cognición social, un déficit compartido entre esquizofrenia y autismo, tradicionalmente se han utilizado distintos instrumentos en cada campo. En este estudio medimos la cognición social en pacientes con autismo, con esquizofrenia e individuos sin estas patologías (un total de 147) con los mismos instrumentos. Comprobamos que el mejor instrumento para medir los matices de las diferentes alteraciones de cognición social entre las distintas poblaciones era la MASC, de gran validez ecológica (que mide de forma parecida a situaciones de la vida real). Este instrumento lo habíamos validado previamente en español (ver Lahera et al, más abajo). Con otros instrumentos se veían déficit en ambos grupos respecto a controles pero no se podían apreciar las diferencias entre los dos grupos.

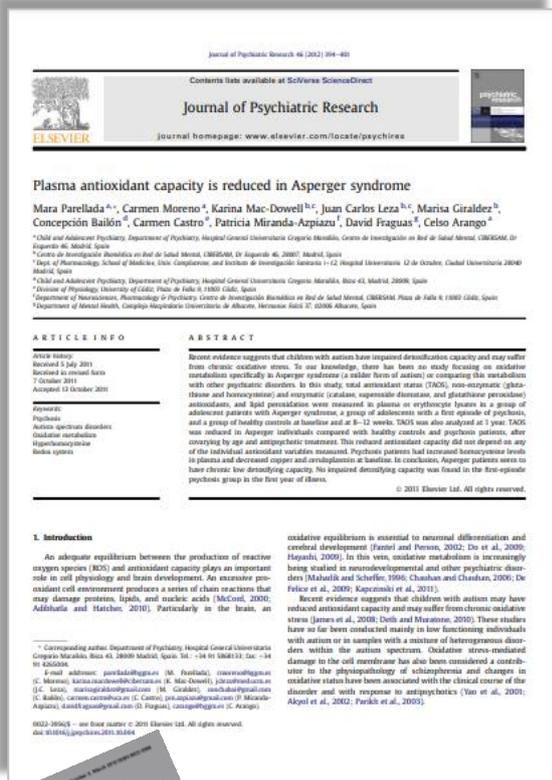


Boada L, Lahera G, Pina-Camacho L, Merchán-Naranjo J, Díaz-Caneja CM, Bellón JM, Ruiz-Vargas JM, Parellada M. Social Cognition in Autism and Schizophrenia Spectrum Disorders: The Same but Different? J Autism Dev Disord. 2020 50(8):3046-3059



Por último, respecto al solapamiento entre trastornos caracterizados por alteraciones del neurodesarrollo, a nivel molecular, intentando estudiar mecanismos fisiopatológicos intermedios (no etiológicos u originales) comunes entre los trastornos del espectro autista y trastornos psicóticos, analizamos el estado oxidativo (redox) en una muestra de adolescentes de ambas poblaciones y una muestra de adolescentes sin patología psiquiátrica. Los resultados mostraron que solo el grupo de pacientes con Trastorno de Asperger (un tipo de TEA-SDI) mostraba una afectación del sistema redox en los dos puntos temporales en que fue analizado, con un perfil analítico de reducida capacidad antioxidante. Esto podría apuntar hacia una afectación más estable o prolongada en el sistema de detoxificación en estos trastornos del neurodesarrollo (de espectro autista), más tempranos que en las psicosis de inicio temprano (sin trastorno del neurodesarrollo diagnosticado en la infancia).

Parellada M, Moreno C, Mac-Dowell K, Leza JC, Giraldez M, Bailón C, Castro C, Miranda-Azpiazu P, Fraguas D, Arango C. Plasma antioxidant capacity is reduced in Asperger syndrome. J Psychiatr Res. 2012 Mar;46(3):394-401



Aspectos fenotípicos en TEA (síntomas nucleares y asociados en TEA)



En primer lugar, y por un interés fundamentalmente metodológico para los estudios en curso y futuros, quisimos saber si las medidas de cociente intelectual (CI) abreviadas al uso eran buen reflejo del cociente intelectual total dentro de los pacientes con TEA. Había mucha literatura describiendo la heterogeneidad del perfil cognitivo en pacientes con TEA como un rasgo característico, pero no de la concordancia de las medidas de CI breves (con 2 ó 4 pruebas) con la evaluación completa. En este primer estudio, con una muestra pequeña, demostramos que no se puede estimar de forma adecuada el CI total utilizando como referencia las escalas abreviadas al uso, cuestionando así la metodología utilizada en muchos estudios previos.

Merchán-Naranjo J, Mayoral M, Rapado-Castro M, Llorente C, Boada L, Arango C, Parellada M. Estimation of the intelligence quotient using Wechsler Intelligence Scales in children and adolescents with Asperger syndrome. J Autism Dev Disord. 2012 Jan;42(1):116-22





A este trabajo siguió otro en que se evaluó si en un grupo de TEA-SDI, las dificultades en funcionamiento ejecutivo correlacionaban con el CI, correlación que se encuentra en población neurotípica. Encontramos que en TEA no existía dicha correspondencia, apuntando hacia la necesidad de una evaluación completa a nivel neuropsicológico en casos de TEA, no siendo suficiente la mera evaluación de cociente intelectual.

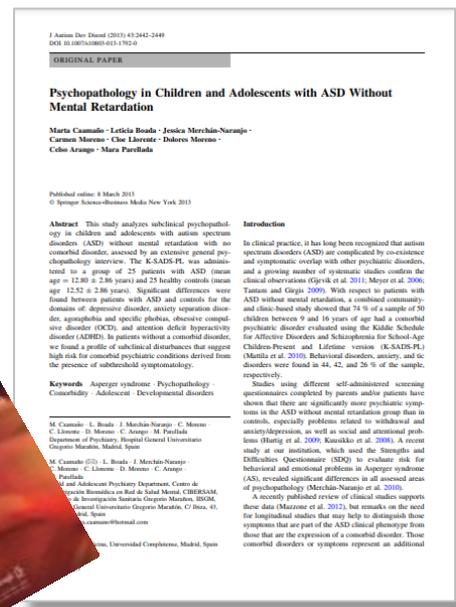
9

Merchán-Naranjo J, Boada L, del Rey-Mejías Á, Mayoral M, Llorente C, Arango C, Parellada M. Executive function is affected in autism spectrum disorder, but does not correlate with intelligence. Rev Psiquiatr Salud Ment. 2016 Jan-Mar;9(1):39-50



Por otro lado, y dado i) que la atención sanitaria en general y psiquiátrica en particular a personas con TEA era incipiente en los años de inicio de nuestros estudios, ii) que a pesar de algunos estudios reportaban altas tasas de comorbilidad psiquiátrica en TEA iii) que dentro de la disfuncionalidad adaptativa en TEA había una sobre-atribución a los síntomas TEA y de discapacidad intelectual y iv) que el no tratamiento de comorbilidades psiquiátricas puede incrementar la disfuncionalidad de las personas con TEA de una forma aditiva o exponencial, quisimos estudiar de una manera más precisa que trabajos previos la comorbilidad subsindrómica en TEA de alto funcionamiento. Así, encontramos que los pacientes con TEA tenían, además de los síntomas propios del autismo, muchos más síntomas de la esfera de la ansiedad y estado de ánimo y de déficit de atención e hiperactividad, a pesar de no cumplir criterios diagnósticos de los trastornos psiquiátricos asociados (ansiedad, depresión o TDAH).

Caamaño M, Boada L, Merchán-Naranjo J, Moreno C, Llorente C, Moreno D, Arango C, Parellada M. Psychopathology in children and adolescents with ASD without mental retardation. J Autism Dev Disord. 2013 Oct;43(10):2442-9





Un aspecto clínico infra estudiado en el que fijamos nuestra atención fue la probabilidad de uso de sustancias de abuso en la adolescencia, que vimos era menor que en adolescentes normotípicos (debido a factores de personalidad y de accesibilidad). Sin embargo, otros estudios han apuntado al mayor consumo de alcohol y cannabis en jóvenes adultos con TEA sin discapacidad intelectual, lo que nos hace hipotetizar que una vez fuera del ámbito protector de la familia y de una maduración psicológica muchas veces más lenta y con evitación (o dificultad) de contacto social en la adolescencia, la búsqueda de formas de facilitar la interacción social a base de uso de sustancias podría ser un mecanismo utilizado con cierta frecuencia en jóvenes con TEA. Este aspecto precisa de más estudios para su comprobación.

Ramos M, Boada L, Moreno C, Llorente C, Romo J, Parellada M. Attitude and risk of substance use in adolescents diagnosed with Asperger syndrome. Drug Alcohol Depend. 2013 Dec 1;133(2):535-40

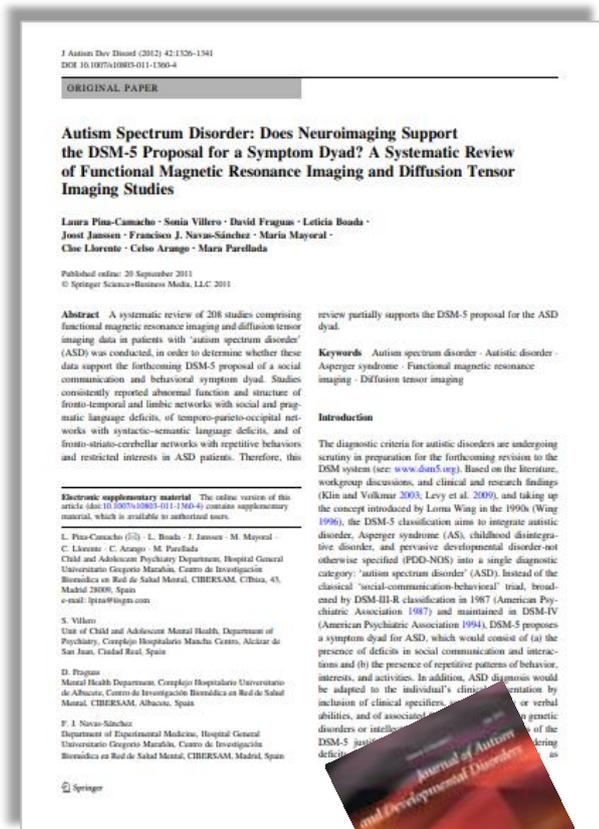


Otro aspecto metodológico estudiado por el grupo se ha dirigido a intentar mejorar la manera de medir la cognición social, validando al español una de las entrevistas que podría tener mayor valor para la evaluación de la teoría de la mente en una aproximación a contextos naturales.

Laheza G, Boada L, Pousa E, Mirapeix I, Morón-Nozaleda G, Marinas L, Gisbert L, Pamiàs M, Parellada M. Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC): Spanish validation. J Autism Dev Disord. 2014 Aug;44(8):1886-96



Neuroimagen en TEA



El inicio de la investigación sobre TEA en el grupo de investigación del Hospital Gregorio Marañón, coincidió con la actualización del sistema clasificatorio de enfermedades mentales de la Academia Americana de Psiquiatría (al DSM-5) y el trabajo sobre el cambio de la clasificación internacional de la OMS (de la CIE-10 a la CIE-11).

Dado que el cambio suponía una modificación sustancial en los síntomas considerados nucleares en autismo, y de la agrupación de los mismos, y esto coincidía con nuestra entrada en el estudio neuroestructural de estos trastornos, estudiamos si ese cambio nosológico (del DSM-IV al DSM-5) se sustentaba por la evidencia al respecto en este campo.

Así, tras una revisión de más de 200 estudios, concluimos que la evidencia en neuroimagen apoyaba solo parcialmente los cambios en la clasificación de los TEA.

Pina-Camacho L, Villero S, Fraguas D, Boada L, Janssen J, Navas-Sánchez FJ, Mayoral M, Llorente C, Arango C, Parellada M. Autism spectrum disorder: does neuroimaging support the DSM-5 proposal for a symptom dyad? A systematic review of functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging studies. J Autism Dev Disord. 2012 Jul;42(7):1326-41

Específicamente la posibilidad de considerar de forma conjunta aspectos de interacción social y de comunicación verbal y no verbal eran más difíciles de sustentar con la evidencia de estudios de neuroimagen, donde los aspectos pragmáticos del lenguaje parecen compartir redes neurales con los aspectos sociales de la comunicación (redes fronto-temporales y límbicas), mientras que los aspectos semántico-sintácticos del lenguaje parecen sustentarse en redes diferentes (temporo-parieto-occipital). Sin embargo, considerar conjuntamente los comportamientos repetitivos y los intereses restringidos parecía tener más sustento (debido a las anomalías encontradas en las redes fronto-estriato-cerebelares).



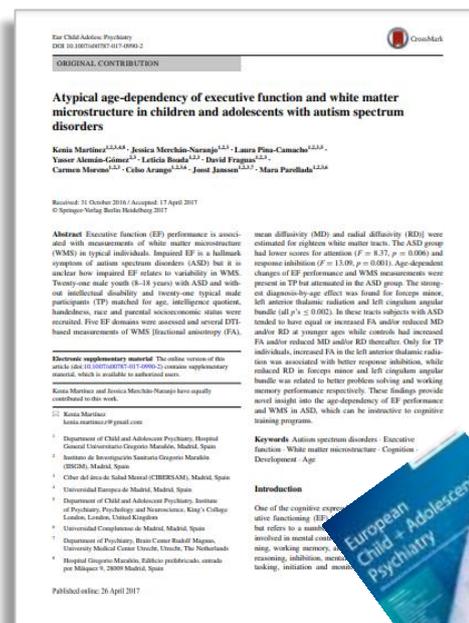
El estudio comparativo de neuroimagen estructural en una muestra de 30 adolescentes con TEA-SDI con adolescentes neurotípicos mostró una disminución del índice de girificación en corteza prefrontal y parietal, hallazgo que se replicó en una muestra equivalente de la base pública ABIDE, para dar mayor robustez a los resultados. Además, se vio un patrón de conectividad anómalo entre hemisferios a nivel frontal, asociado con esa girificación reducida.

Bos DJ, Merchán-Naranjo J, Martínez K, Pina-Camacho L, Balsa I, Boada L, Schnack H, Oranje B, Desco M, Arango C, Parellada M, Durston S, Janssen J. Reduced Gyrfication Is Related to Reduced Interhemispheric Connectivity in Autism Spectrum Disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2015 Aug;54(8):668-76

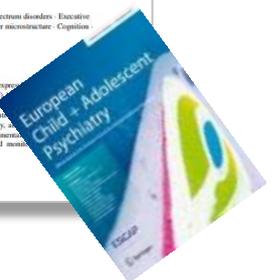


Asimismo, intentamos correlacionar datos estructurales con el rendimiento cognitivo, estudiando la organización de la microestructura de la sustancia blanca con la función ejecutiva en esos mismos adolescentes. Por un lado, se mostraron deficiencias en conectividad (medida con DTI en resonancias) en TEA-SDI respecto al grupo control. Por otro lado, no encontramos que las correlaciones entre distintas variables de funcionamiento ejecutivo y datos de conectividad que se ven en pacientes normotípicos se presentasen en pacientes con TEA-SDI.

Martínez K, Merchán-Naranjo J, Pina-Camacho L, Alemán-Gómez Y, Boada L, Fraguas D, Moreno C, Arango C, Janssen J, Parellada M. Atypical age-dependency of executive function and white matter microstructure in children and adolescents with autism spectrum disorders. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2017 Nov;26(11):1361-1376



Estos datos son interesantes para informar el diseño de programas de entrenamiento cognitivo en estas poblaciones.

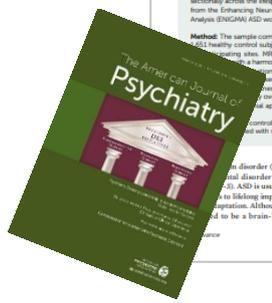
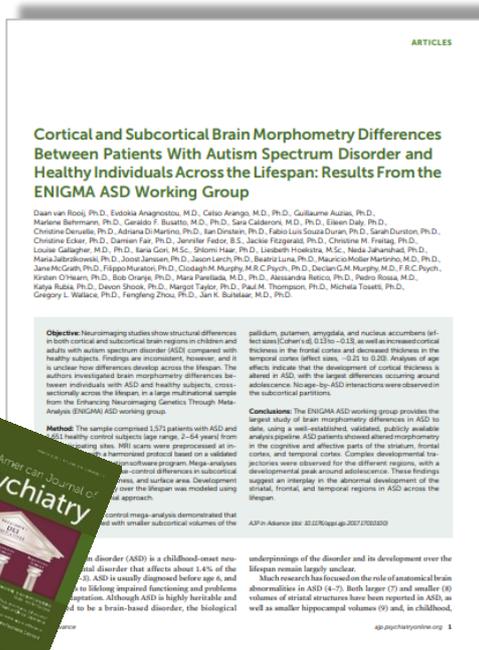


van Rooij D, et al *Cortical and Subcortical Brain Morphometry Differences Between Patients With Autism Spectrum Disorder and Healthy Individuals Across the Lifespan: Results From the ENIGMA ASD Working Group. Am J Psychiatry. 2018 Apr 1;175(4):359-369* [Entre los autores Celso Arango, Mara Parellada, Joost Janssen, del Instituto de Psiquiatría y Salud mental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón]



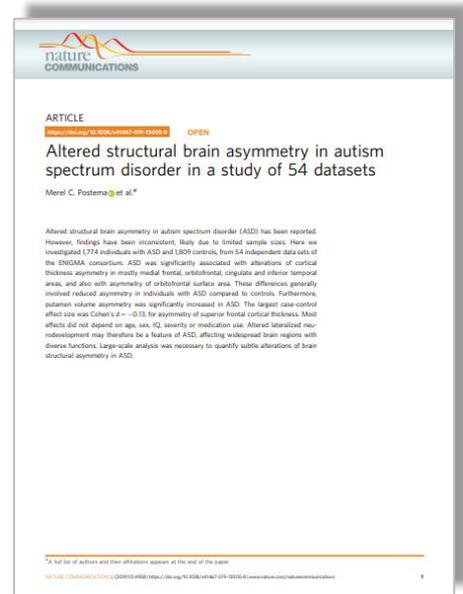
Como parte del consorcio Enhancing Neuroimaging Genetics Through Meta-Analysis (ENIGMA), que comparte estudios de neuroimagen a nivel internacional, hemos aportado imágenes de RMN que han sido analizadas junto con imágenes de otros más de 40 centros para intentar determinar cómo es la estructura cerebral de las personas con TEA a lo largo de la vida comparada con la de controles sanos (estudio transversal con múltiples edades).

Meta-analizando más de 1000 imágenes de personas con autismo entre los 2 y los 64 años, hemos visto que el autismo se asocia con menores volúmenes en estructuras subcorticales y con un grosor de corteza aumentado en lóbulo frontal y disminuido en lóbulo temporal. Teniendo en cuenta las diferencias según edades, esas alteraciones en el grosor cortical son más llamativas en la adolescencia.



Otro análisis dentro del mismo consorcio, con más de 1500 imágenes de pacientes con TEA y otras tantas de controles sanos han mostrado reducciones significativas en la asimetría de la corteza cerebral fundamentalmente en áreas mediales de la corteza temporal y frontal y en zona frontal superior.

Postema MC, et al. *Altered structural brain asymmetry in autism spectrum disorder in a study of 54 datasets. Nat Commun. 2019 Oct 31;10(1):4958.* [Entre los autores Celso Arango, Mara Parellada, Joost Janssen, del Instituto de Psiquiatría y Salud mental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón]



Descubrimiento de genes candidatos de autismo. Variantes raras

14



ARTICLE

doi:10.1038/nature12772

Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism

A list of authors and their affiliations appears at the end of the paper

The genetic architecture of autism spectrum disorder involves the interplay of common and rare variants and their impact on hundreds of genes. Using exome sequencing, here we show that analysis of rare coding variation in 3,871 autism cases and 9,937 ancestry-matched or parental controls implicates 22 autosomal genes at a false discovery rate (FDR) < 0.05, plus a set of 107 autosomal genes strongly enriched for those likely to affect risk (FDR < 0.30). These 107 genes, which show unusual evolutionary constraint against mutations, incur *de novo* loss-of-function mutations in over 5% of autistic subjects. Many of the genes implicated encode proteins for synaptic formation, transcriptional regulation and chromatin-remodelling pathways. These include voltage-gated ion channels regulating the propagation of action potentials, pacemaking and excitability-transcription coupling, as well as histone-modifying enzymes and chromatin remodelers—most prominently those that mediate post-translational lysine methylation/demethylation modifications of histones.

Features of subjects with autism spectrum disorder (ASD) include compromised social communication and interaction. Because the bulk of risk arises from *de novo* and inherited genetic variation^{1–15}, characterizing which genes are involved informs ASD neurobiology and reveals part of what makes us social beings.

Whole-exome sequencing (WES) studies have proved fruitful in uncovering risk-conferring variation, especially by enumerating *de novo* variation, which is sufficiently rare that recurrent mutations in a gene provide strong evidence for a causal link to ASD. *De novo* loss-of-function (LoF) single-nucleotide variants (SNVs) or insertions/deletions (indel) variants^{16–19} are found in 6.7% more ASD subjects than in matched controls and implicate nine genes from the first 1,000 ASD subjects analysed^{16–19}. Moreover, because there are hundreds of genes involved in ASD risk, ongoing WES studies should identify additional ASD genes as an almost linear function of increasing sample size²⁰.

Here we conduct the largest ASD WES study to date, analysing 10 sample sets comprising 15,882 DNA samples (Supplementary Table 1 and Extended Data Fig. 1). Unlike earlier WES studies, we do not rely solely on counting *de novo* LoF variants, rather we use novel statistical methods to assess associations for autosomal genes by integrating *de novo*, inherited and case-control LoF counts, as well as *de novo* missense variants predicted to be damaging. For many samples original data from sequencing performed on Illumina HiSeq 2000 systems were used to call SNVs and indels in a single large batch using GATK v2.6.0²¹. *De novo* mutations were called using enhancements of earlier methods²² (Supplementary Information), with calls validated at extremely high rates.

After evaluation of data quality, high-quality alternative alleles with a frequency of <0.1% were identified, restricted to LoF (frameshift, stop gains, donor/acceptor splice site mutations) or probably damaging missense (Mis) variants (defined by PolyPhen-2 (ref. 18)). Variants were classified by type (*de novo*, case-control, transmitted, non-transmitted) and severity (LoF, Mis), and counts tallied for each gene.

Some 13.8% of the 2,270 ASD trios (two parents and one affected child) carried a *de novo* LoF mutation—significantly in excess of both the expected value²³ (4.6%, $P < 10^{-13}$) and what was observed in 510 control trios (7.1%, $P = 1.6 \times 10^{-10}$) collected here and previously published²⁴. Eighteen genes (Table 1) exhibited two or more *de novo* LoF mutations. These genes are all known or strong candidate ASD genes, but given the number of trios sequenced and gene mutability^{25,26}, we

would expect to observe this in approximately two such genes by chance. While we expect only two *de novo* Mis events in these 18 genes, we observe 16 ($P = 9.2 \times 10^{-12}$, Poisson test). Because most of our data exist in cases and controls and because we observed an additional excess of transmitted LoF events in the 18 genes, it is evident that the optimal analytical framework must involve an integration of *de novo* mutation with variants observed in cases and controls and transmitted or untransmitted from carrier parents. Investigating beyond *de novo* LoFs is also critical given that many ASD risk genes and loci have mutations that are not completely penetrant.

Transmission and *de novo* association

We adopted TADA (transmission and *de novo* association), a weighted, statistical model integrating *de novo*, transmitted and case-control variants²⁷. TADA uses a Bayesian gene-based likelihood model including per-gene mutation rates, allele frequencies, and relative risks of particular classes of sequence changes. We modified both LoF and Mis sequence variants. Because no aggregate association signal was detected for inherited Mis variants, they were not included in the analysis. For each gene, variants of each class were assigned the same effect on relative risk. Using a prior probability distribution of relative risk across genes for each class of variants, the model effectively weighted different classes of variants in this order: *de novo* LoF > *de novo* Mis > transmitted LoF, and allowed for a distribution of relative risks across genes for each class. The strength of association was ascertained across classes to produce a gene-level Bayes factor with a corresponding FDR q value. This framework increases the power compared to the use of *de novo* LoF variants alone (Extended Data Fig. 2).

TADA identified 22 autosomal genes with an FDR < 0.1 (Table 1) and 107 with an FDR < 0.3 (Supplementary Tables 2 and 3 and Extended Data Fig. 3). Of the 22 genes, 15 (68.2%) are known ASD risk genes^{1–11} have been reported previously with mutations in ASD patients but were not classed as true risk genes owing to insufficient evidence (SLIT1/3, ADNP²⁸, BCL11A²⁹, CACNA2D3 (refs 15, 21), CTT3BP2 (ref. 15), GABRB3 (ref. 21), CACNA2D4³⁰, APH1A³¹, NRC2 (ref. 15), SETD3 (refs 14, 22) and TRIO³²) and 7 are completely novel (ASH1L, JEL3 (also known as KMT2C), EPR, NAA15, MYO9B, ARB2 and VIL1). ADNP mutations have recently been identified in 10 patients with ASD and other shared clinical features³³. Two of the newly discovered genes,

En las últimas décadas, uno de los mayores avances en neurobiología (incluso en investigación en general) en psiquiatría ha sido el descubrimiento de bases genéticas de los TEA. Desde 2011, participamos del Consorcio ASC (Autism Sequencing Consortium) financiado por el Instituto de Salud Mental de EEUU (NIMH), que busca variantes genéticas raras como origen del autismo. El grupo del Hospital Gregorio Marañón a través de AMITEA ha participado con el reclutamiento de muestras de pacientes con TEA y sus padres, y la concepción de resultados. De momento, en 3 grandes publicaciones generales relacionadas con el descubrimiento de genes candidatos de autismo y en algunas publicaciones específicas sobre variantes concretas.

En el primer estudio, de 3.871 pacientes y sus padres, se descubrieron 107 genes posiblemente relacionados con la etiología del autismo. Muchos de esos genes implicaban la codificación de proteínas implicadas en el desarrollo de formaciones sinápticas, regulación de la transcripción y de remodelación de la cromatina

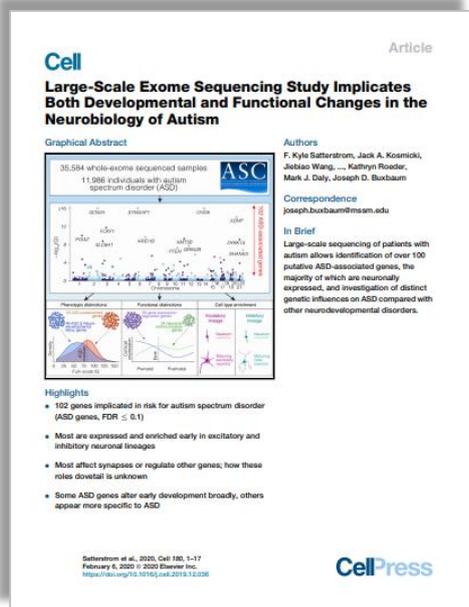
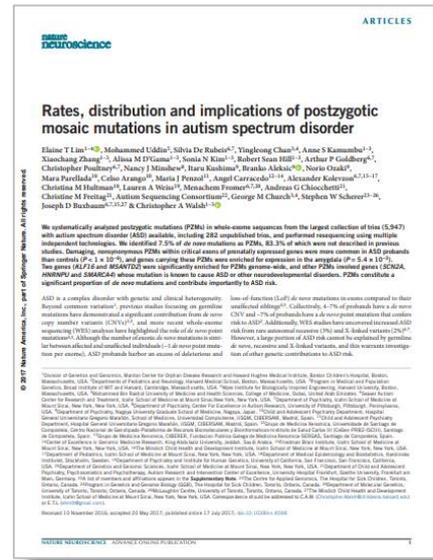
De Rubeis S, et al. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. Nature. 2014 Nov 13;515(7526):209-15. [Entre los autores Mara Parellada, del Instituto de Psiquiatría y Salud mental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón]





En el segundo de estos estudios se analizaron las mutaciones postzigóticas (después de la concepción) de la colección de tríos (en ese momento ya 5.947), encontrándose un número mayor de lo esperado, un 7,5 %, más del 80 % de ellas no descritas en estudios previos. La mayoría eran mutaciones de genes de expresión prenatal. Se observó que algunas de las mutaciones tenían una expresión preferencial en la amígdala

Lim ET, et al. Rates, distribution and implications of postzygotic mosaic mutations in autism spectrum disorder. Nat Neurosci. 2017 Sep;20(9):1217-1224. doi: 10.1038/nn.4598. Epub 2017 Jul 17. Erratum in: Nat Neurosci. 2020 Sep;23(9):1176. [Entre los autores Celso Arango, Mara Parellada y Maria José Penzol, del Instituto de Psiquiatría y Salud mental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón]



Uno de los trabajos más recientes (enero de 2020), ha incluido el análisis de 11.986 pacientes con autismo y sus padres, y ha identificado otros 102 genes candidatos. En este caso, se ha hecho un esfuerzo por intentar deslindar aquellos genes más relacionados con discapacidad intelectual y los más relacionados con autismo, puesto que en estudios previos, con muestras menores, se veía solapamiento pero no era posible atribuir las asociaciones a una u otra condición. En el trabajo se ha observado que 49 de los genes identificados parecen tener más relación con las muestras identificadas inicialmente como con retraso grave en el neurodesarrollo, mientras que 53 de los genes identificados cuando tienen una mutación patológica parecen corresponderse más con un fenotipo autista. Estos genes se expresan mayoritariamente durante el desarrollo temprano del cerebro, y tienen roles fundamentales en la regulación de la expresión génica o la comunicación neuronal.

Lim ET, et al. Rates, distribution and implications of postzygotic mosaic mutations in autism spectrum disorder. Nat Neurosci. 2017 Sep;20(9):1217-1224. Epub 2017 Jul 17. Erratum in: Nat Neurosci. 2020 Sep;23(9):1176. [Entre los autores Celso Arango, Mara Parellada y Maria José Penzol, del Instituto de Psiquiatría y Salud mental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón]

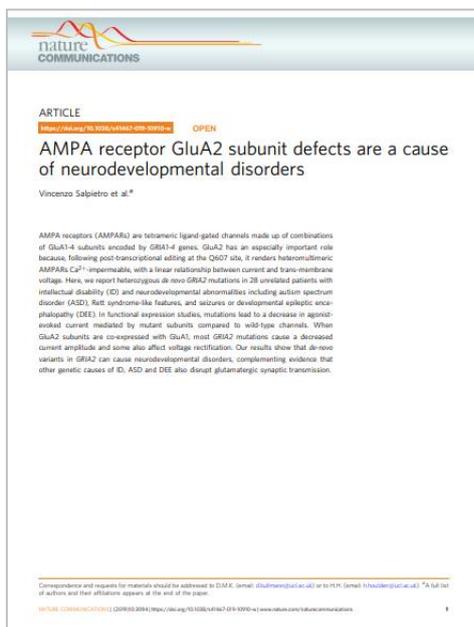


Como se ha señalado arriba, en los últimos años hemos realizado un proyecto sobre la caracterización clínica de personas con deleciones en 22q13.2 implicando pérdida del gen SHANK3 (síndrome de Phelan Mc Dermid, PMS). Este trabajo se hizo por petición y bajo financiación de la Asociación PMS de España. Se han caracterizado 60 pacientes, habiendo encontrado un perfil fenotípico característico dentro de los TEA con discapacidad intelectual, con un perfil más hacia las dificultades de comunicación que de interacción social y con muy marcadas alteraciones en el tono muscular. Los resultados ya se han presentado en congresos internacionales y están en preparación para su publicación.

16



Characterization of the clinical phenotype in Phelan-McDermid Syndrome (SHANK3), Monica Burdeus et al Last autor: Mara Parellada. [Under review]



Además, hemos participado, bajo solicitud expresa, en la descripción de alteraciones genéticas específicas halladas en el contexto del ASC al que aportamos muestras de pacientes con autismo. Específicamente, acabamos de contribuir a la descripción de 28 pacientes con mutaciones de novo en GRIA2, componentes importantes de los receptores AMPA a su vez implicados en la transmisión glutamatérgica. Estos pacientes tienen una variedad de expresiones fenotípicas dentro del campo de los trastornos del neurodesarrollo, incluyendo autismo. Estos resultados, junto con las revisiones traslacionales de evidencia preclínica que realizan los autores, permite seguir apoyando y profundizando en la importancia y la manera en que la transmisión glutamatérgica se relaciona con los trastornos del neurodesarrollo.

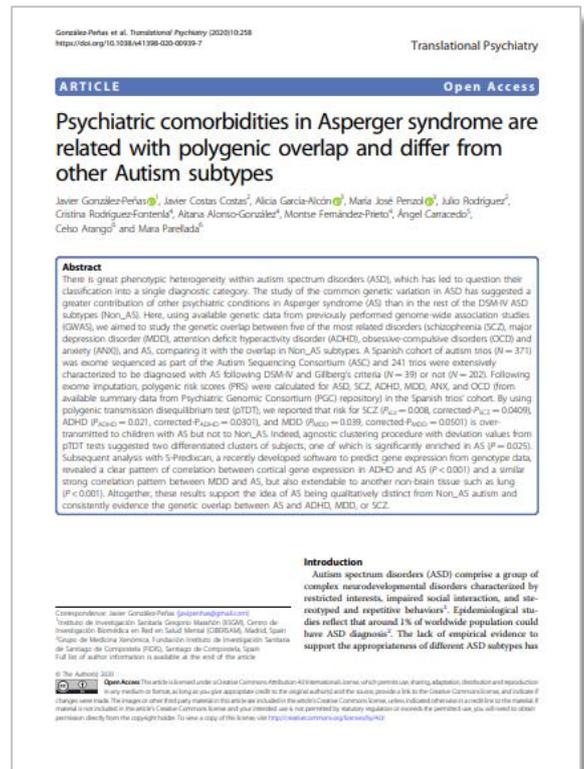
Salpietro V, et al. AMPA receptor GluA2 subunit defects are a cause of neurodevelopmental disorders. Nat Commun. 2019 Jul 12;10(1):3094. [Entre los autores Cloe Llorente, Javier Gonzalez-Peñas y Mara Parellada, del Instituto de Psiquiatría y Salud mental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón]

Riesgo poligénico en autismo



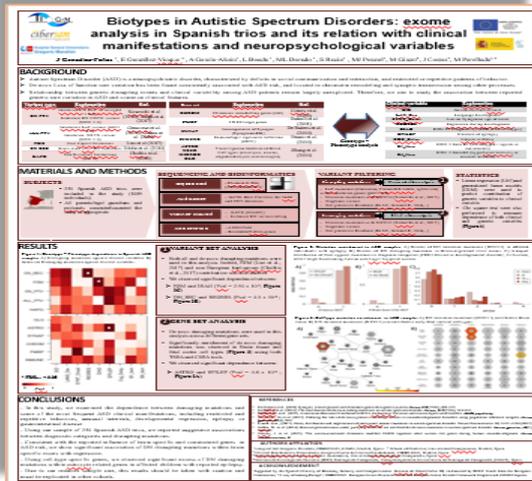
La contratación a cargo de nuestro proyecto dirigido al estudio de biotipos en TEA (FIS 2017) de un genetista post-doctoral, incrementó de forma importante nuestra capacidad de investigar de una forma más protagonista las alteraciones genéticas asociadas con el autismo, y la arquitectura genética de distintos fenotipos.

Uno de los primeros trabajos ha sido, siguiendo la observación de la alta presencia de sintomatología sub-sindrómica en TEA (ver arriba), estudiar la contribución poligénica asociada con distintos trastornos psiquiátricos, a la aparición de un fenotipo autista. La herencia poligénica tiene que ver con la herencia de muchos genes distintos con escaso riesgo cada uno de ellos de dar lugar a un trastorno, pero que en combinación (la suma de muchos de ellos) pueden arrojar un riesgo importante. Es la herencia predominante de la mayoría de los rasgos físicos y de las enfermedades complejas. Los resultados muestran que en los pacientes con TEA-SDI hay una herencia poligénica de variantes relacionadas con otros trastornos psiquiátricos como TDAH, esquizofrenia y depresión, significativamente mayor que la que aparece en pacientes con TEA subtipo autismo o Trastorno Generalizado del Desarrollo (según terminología DSM-IV). Esto apoya lo que se ve en la clínica de la alta comorbilidad de TEA (tipo Asperger) con otros síntomas o trastornos psiquiátricos.



González-Peñas J, Costas JC, García-Alcón A, Penzol MJ, Rodríguez J, Rodríguez-Fontenla C, Alonso-González A, Fernández-Prieto M, Carracedo Á, Arango C, Parellada M. Psychiatric comorbidities in Asperger syndrome are related with polygenic overlap and differ from other Autism subtypes. Transl Psychiatry. 2020 Jul 30;10(1):258

Aspectos fenotípicos y su relación con factores de riesgo genéticos y ambientales



González-Peñas J, García-Alcón A, Boada L, Dorado M, Lamparero S, Penzol MJ, Gonzalez-Vioque E, Costas J, Parellada, M. Biotypes in Autistic Spectrum Disorders: exome analysis in 250 Spanish trios and its relation with clinical manifestations and neuropsychological variables. European Neuropsychopharmacology, 2019. 29. S893-S894. [Póster presentado en World Congress of Psychiatric Genetics 2017]



Hasta que se disponga de la muestra completa que permita análisis de clusters con todas las variables en estudio, se han ido analizando aspectos parciales de la influencia de algunos factores individuales sobre aspectos del fenotipo, como el tipo de autismo o la gravedad de los síntomas. En este sentido hemos podido demostrar que, en nuestra muestra de pacientes con TEA, la edad avanzada de las madres se asocia con tener un hijo con Trastorno de Asperger y no otro tipo de autismo y que el mayor riesgo poligénico de autismo (combinado con el riesgo de otros trastornos psiquiátricos) y mayores rasgos autistas en los padres (medidos con el instrumento Autism.



Uno de los objetivos fundamentales de la línea de investigación TEA del Hospital Gregorio Marañón es establecer correspondencias genotipo-fenotipo que nos i) ir incrementando el conocimiento de las bases biológicas de los TEA e ii) ir identificando biotipos diferentes dentro de los TEA, acotando los focos o dianas de intervención molecular de distintos grupos de pacientes TEA. Para ello, estamos reclutando una muestra amplia de pacientes con TEA, y sus muestras biológicas, para ir estudiando qué dificultades en el desarrollo y en la conformación somática tienen distintos grupos de pacientes, de manera que podamos ir afrontando sus tratamientos de una manera cada vez más específica.

Presentamos aquí los resultados preliminares presentados en congresos, generalmente internacionales y específicos de autismo.

Quotient) se asocian también con tener un hijo con el subtipo Asperger dentro del autismo.

Comunicación oral: *Influence of parental and obstetric risk factors into cognition and symptomatology in Autism Spectrum Disorders”, Risk and protective environmental factors associated with autism, 2018 Distinction Francesca Benassi Scientific Award. García Alcón, AliciaRoma – Italia*

Celso Arango, et al. "Autism Traits in Parents, Age at Conception, and Polygenic Risk Score in ASD Children", American College of Neuropsychopharmacology. Último autor: Mara Parellada. [Póster presentado en ACNP 2019 Orlando, Florida EEUU]

Parental autism traits, age at conception and offspring severity in ASD children, García-Alcón A, et Al. último autor Parellada M [Enviado para publicación]



ACNP 18th Annual Meeting Poster Session II

106

Autism Traits in Parents, Age at Conception, and Polygenic Risk Score in ASD Children

Celso Arango¹, Aliste Garcia-Alcon, Javier Gonzalez-Pedraza, Mara Parellada²

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

²Background: Research has described multifactorial etiology in Autism Spectrum Disorder (ASD), where there may be a combination of genetic and environmental factors. Among the potential epidemiological factors, advanced parental age at conception (APA) has been associated with increased risk of autism in offspring (Wang, C. et al., 2017; Modabbernia, A. et al., 2017; Janacka, M. et al., 2017). Although de novo mutations in male germ cells accumulated by APA have been proposed as the main explanation for the increased risk for autism (Malaspina, et al., 2003; Kong, A. et al., 2012), they account for only a part of the risk associated with APA. Alternative (but not mutually exclusive) explanatory models have been proposed, including the possibility of delayed fatherhood or motherhood in subjects with autistic traits, particularly studied in high-functioning subjects (Gottesman, I. et al., 2016; Merikangas, 2017; Sanden et al., 2012), with no data elucidating the possible mechanisms involved.

We aim to study whether autistic traits in parents of ASD subjects correlate with parental age at time of conception, and analyze to what extent this correlation differs according to the ASD subtype diagnosis. Secondly, we will explore the relationship between autistic traits in the parents and polygenic risk score.

Methods: ASD subjects were recruited from AMSTAR (Parellada et al., 2011) at Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HUGM) in Madrid. Subjects were assessed with Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS), Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R), and Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition Text Revision and Fifth Edition (DSM-IV-TR and/or DSM-5) criteria for the diagnosis (Hollander et al., 2014). Parental autism traits were evaluated with the Spanish version of the autism-spectrum quotient for adults (AQ) (Simon-Cohen, S., 2002). For the polygenic risk score (PRS), we used genome data from 242 ASD trios from Madrid, Spain that were sequenced as part of the Autism Sequencing Consortium (ASC). PRS were calculated using this triad data as the target sample and Genome-wide Association Study (GWAS) summary statistics from the Psychiatric Genomics Consortium (PGC) repository were used as a discovery sample (Grove et al., 2017), after an earlier analysis by our group (Costa et al., 2016). Maternal and paternal combined PRS were used to study their correlation with AQ measures in the whole sample, and in the different ASD subtypes. Statistical analyses were performed using R or SPSS. Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows, with a significance p-value threshold set at < .05. In order to investigate fully the relationship between autism traits in parents and age at the time of conception and secondly the relationship between those traits and PRS, bivariate correlation analyses were performed using Pearson and Spearman coefficients as needed. We also compared AQ, APA, and PRS of parents of children with different ASD subtypes. The study was approved by the ethics committee at HUGM. All participants or their legal representatives provided written informed consent.

Results: Ninety-four subjects with ASD (more than 80% male and Caucasian) and their parents (both) were included in this study. According to DSM-5, 54% of the subjects had an Autistic Disorder (AD), 19.0% had Asperger Syndrome (AS), and 27.0% had a Personality Developmental Disorder-Not Otherwise Specified (PD-NOS). Age ranged from 8 to 36 years, mean 15.27, SD = 7.81. Mothers were

generalizable associations, but also predictors of adequate prospective clinical utility. Here, we employ machine learning (ML) to (1) examine a large number of predictors of FCF in a national study of at-risk youth, and (2) identify predictors that may be targeted by scalable preventive interventions.

Methods: The Adolescent Brain and Cognitive Development (ABCD; Volkow et al., 2018) study is a large multi-site, longitudinal study designed to understand a multitude of factors influencing development and long-term outcomes. As part of the baseline assessment, 4213 adolescents completed the NIH Toolbox Neurocognitive Battery (Gehlbach et al., 2013), yielding age-corrected composite scores of fluid and crystallized cognitive functioning. Fluid cognitive functioning (FCF) scores are derived from measures of executive function, attention, inhibition, processing speed, and working and episodic memory. Predictors of FCF examined in the present analysis included (1) demographic variables from the PhenX survey toolkit (Steyer et al., 2015; Barch et al., 2018); (2) parental psychopathology from the Achenbach Adult Self Report Questionnaire (Achenbach, 2006; Barch et al., 2018) and substance use; (3) youth mental health from the Child Behavioral Inhibition & Behavioral Activation Scales from PhenX (Carver & White, 1994; Barch et al., 2018); (4) youth physical health and involvement with the Sports and Activities Involvement Questionnaire (Phares et al., 2016), the National Health and Nutrition Examination Survey (CDC, 2016), Youth Risk Behavior Survey (CDC, 2016), and Sleep Disturbance Scale for Children (Stevens et al., 1996; Spruyt & Gozal, 2011); and (5) environmental factors such as neighborhood safety, economic insecurity, family conflict (Family Conflict subscale of the Family Environment Scale (Barch et al., 2018)), and youth chronic stress exposure. We used a ML pipeline as implemented in the caret package (version 6.0.82) in R (version 3.5.1) that combines predictive across multiple base learners (support vector regression (SVR), random forest (RF), and elastic net (ENET)) via stacking or meta ensemble approach. Performance of each ensemble was assessed using a nested cross-validation (nCV) procedure with the inner loop building base and stacked models and the outer loop evaluating model performance, with 5-fold cross-validation in both inner and outer loops. Stacking was also used to assess for variable importance (VI), such that a single set of VI values was produced by averaging VI sets across folds. The whole nCV was repeated for 5 times.

Results: A ML model with all predictor variables explained 12% of the variance. Among the top 15 variables with the highest importance, 5 were demographic (parental education, income above \$100,000, income less than \$50,000, parents married, and majority race), 5 were related to psychological well-being (attention, aggression, and rule-breaking score on the CBCL, and lack of positive urgency score from the impulse behavior scale), and 5 were related to environmental factors (economic insecurity, parental self-perceived strength, youth weekday and weekend screen time activity, youth body mass index, and youth engagement in extracurricular activities).

Conclusions: The results of this data-driven investigation in a large sample of youth partly replicate previous findings and confirm the importance of socioeconomic, environmental, and mental health factors in FCF. Additionally, our analysis identified screen media activity, BMI, and engagement in extracurricular activities as important variables associated with FCF. Specifically, youth engaging in fewer social activities, spending more time with screen media activity, and being physically less active also had poorer neurocognitive functioning. The longitudinal data from ABCD will be able to begin to assess causality by examining how changes in these factors affect subsequent cognitive performance.

Keywords: Neurocognitive Functioning, Adolescent, ABCD Study

Disclosure: Nothing to disclose.

SPONSORSHIP: Neuropharmacology (2019) 44:35-138



Otro aspecto de interés en la relación de variables ambientales con la evolución a TEA es el estudio de variables obstétricas. En nuestra muestra de 80 pacientes con todas las variables de interés disponibles hemos observado que el uso de oxitocina durante el parto se relaciona con un mayor retraso en el desarrollo intelectual e inicio más precoz de los síntomas de autismo, así como mayor frecuencia de variantes genéticas raras asociadas a autismo. Estos datos orientan hacia que se hace un mayor uso de oxitocina en aquellos partos en que el feto en desarrollo ya tiene un riesgo elevado de TEA intrínseco.

Labour oxytocin use influence on cognition impairment in ASD (ms en preparación), García-Alcón A, ultimo autor Parellada M;

García Alcón A, Gerez D, Penzol M J, Burdeus M, Parellada M, "Intellectual disability in ASD paternal and obstetric factors in relation with cognitive level outcome", [Póster presentado en INSAR 2018, Rotterdam].

INSAR
International Society for Autism Research

Start
Intellectual Disability in ASD, Paternal and Obstetric Factors in Relation with Cognitive Level Outcome

Browse by Day

Disclosure Index

Author Index

Meeting Information

When:
May 05 - 12, 2018

Where:
St. Eusebio ICC
Rotterdam
Rotterdam
Netherlands

Topic:
Intellectual Disability in ASD, Paternal and Obstetric Factors in Relation with Cognitive Level Outcome

Abstract: Intellectual Disability in ASD, Paternal and Obstetric Factors in Relation with Cognitive Level Outcome

Keywords: Intellectual Disability in ASD, Paternal and Obstetric Factors in Relation with Cognitive Level Outcome

Abstract: Intellectual Disability in ASD, Paternal and Obstetric Factors in Relation with Cognitive Level Outcome

Keywords: Intellectual Disability in ASD, Paternal and Obstetric Factors in Relation with Cognitive Level Outcome

Abstract: Intellectual Disability in ASD, Paternal and Obstetric Factors in Relation with Cognitive Level Outcome

Keywords: Intellectual Disability in ASD, Paternal and Obstetric Factors in Relation with Cognitive Level Outcome

Eje intestino-cerebro



Cada vez se sabe más de la importancia del intestino como órgano inmunológico y su relación, sobre todo en etapas tempranas, con el neurodesarrollo. También, se está estudiando mucho la relación de la microbiota con el bienestar o malestar psíquico, tanto en su origen como en el mantenimiento de situaciones de desequilibrio fisiológico a lo largo de la vida. Dentro de la línea de estudio de alteraciones en el eje intestino-cerebro, y dada la gran diversidad de datos de prevalencia de trastornos gastrointestinales funcionales (fGID) en los TEA, revisamos dicha prevalencia en nuestro contexto. Para ello, estudiamos la prevalencia de síntomas fGID en los pacientes atendidos en el programa específico de autismo del Hospital GU Gregorio Marañón durante los 3 primeros años de disponibilidad de historia electrónica. De los 845 pacientes diferentes atendidos, un 30,5 % tenían fGID según la información recogida en un cuestionario estructurado de recogida de información clínica al ingreso en el programa. En la mitad de los casos, el síntoma principal era estreñimiento. Esta condición se asocia en nuestra muestra con discapacidad intelectual, problemas de sueño y problemas de conducta.

Penzol MJ, Salazar de Pablo G, Llorente C, Moreno C, Hernández P, Dorado ML, Parellada M. Functional Gastrointestinal Disease in Autism Spectrum Disorder: A Retrospective Descriptive Study in a Clinical Sample. Front Psychiatry. 2019 Apr 10;10:179





Profundizando en estas dificultades, reclutamos un grupo de pacientes con TEA con y sin fGID y controles sanos con y sin fGID. Se completó una muestra de 60 pacientes y se estudiaron aspectos como la permeabilidad intestinal, la eliminación de péptidos opioides derivados de la dieta y el estado inmunológico de los pacientes. Se han obtenido resultados, que a nivel preliminar se han presentado en congresos internacionales y están en preparación para su publicación. Además, seguimos analizando aspectos de este estudio, específicamente de microbiota y su relación con el estado inflamatorio.

Parellada M et al, "Innate Immunity in Autism Spectrum Disorders with Digestive Difficulties" [Póster presentado en International Meeting for Autism Research IMFAR, 2017 San Francisco, EEUU]

Penzo, MJ; et al "Gut-Brain-Axis in Autism: A Possible Role for Celiac Disease Genetic Markers". Ultimo autor M Parellada [Póster presentado en AACAP 2016 Nueva York, EEUU]

Penzo, MJ; et al. "Inflammatory Profile in ASD Children with and without Functional Gastrointestinal Disorders" Ultimo autor M Parellada. [Póster presentado en INSAR 2018, Rotterdam]

ABSTRACT #25859
INNATE IMMUNITY IN AUTISM SPECTRUM DISORDERS WITH DIGESTIVE DIFFICULTIES

M. Parellada¹, M. J. Penzo², A. Alcon³, K. McDowell⁴, L. Monteagudo⁵, J. C. Leza² and B. Garcia-Bueno¹, (1)Hospital Gregorio Marañón, IISGM, CIBERSAM, Madrid, Spain, (2)Child and Adolescent Psychiatry, Hospital Gregorio Marañón, CIBERSAM, IISGM, Madrid, Spain, (3)Hospital Gregorio Marañón, CIBERSAM, IISGM, Madrid, Spain, (4)Pharmacology, Universidad Complutense, Madrid, Spain, (5)Pharmacology, Universidad Complutense, CIBERSAM, Madrid, Spain

Abstract Text:

Background: Among patients with Autism Spectrum Disorders (ASD), there is a high percentage suffering from functional Gastrointestinal Disorders (fGID). Some fGID have been thought of reflecting a systemic proinflammatory status. Evidence from different sources points towards the possibility that systemic innate immune/inflammatory mechanisms play an important role in some cases of ASD. The link between these potentially linked physiopathological markers has been hardly studied.

Objectives: To explore whether a subset of children with ASD and fGID shows abnormalities in the Toll-like receptors (TLR4) proinflammatory signaling pathway.

Methods: This study included 53 subjects: 35 children with ASD (15 without- and 15 with fGID) and 20 controls (13 with and 5 without fGID). Mean age was 6.33 (range 3-10), 90% were male. ASD was diagnosed following the AACAP recommendations (Volkmar, 2014) and fGID were assessed with the ROMA-III. Innate immune system: we assessed i) Toll-like receptors 2 and 4, ii) Myeloid differentiation primary response gene 88 (MyD88), initial element of this pathway and iii)TRIF-domain containing protein TRIF (the sole adaptor of TLR3). Bivariate analyses were conducted in order to compare the levels of the different markers between subjects with ASD and without ASD and patients with and without fGID. ANCOVA analyses were conducted, with each marker as independent variable, and fGID status as covariate, to check for differences between ASD and no-ASD groups (fixed factor).

Results: Kruskal-Wallis statistic showed that patients with ASD had higher plasmatic levels of MyD88 than controls (31.77 and 17.72 respectively, chi-square 9.837, p=0.002). TLR-2 and TLR-4 were non-significantly higher in ASD than in controls (TLR2: 28.91 vs 23.28 p=0.071; TLR4: 29.74 vs 21.67, p=0.071) and significantly higher in patients with fGID than in patients without fGID. TLR-4 (21.15 vs 36.65, p=0.000); TLR2 (30.76 vs 20.80 p=0.023). ANCOVA analysis confirmed that there was a diagnostic group effect on MyD88 and a fGID effect on TLR4 and TLR2 (See Table).

Conclusions: There seems to be a systemic proinflammatory status in patients with fGID irrespective of the presence of a diagnosis of ASD. ASD patients, irrespective of the presence of fGID, show markers of activation in very early steps of the innate immune system. It seems worth studying the immunological pathophysiology of ASD for the ultimate goal of finding distinct subgroups of patients that can benefit for specific interventions. Bergeron JD, et al *Dev Neurosci*. 2013;35(6):504-15. Lucas and Maes *Mol Neurobiol* 2013; 48:190-204

New Research Poster 1.28

Gut-Brain Axis in Autism: A Possible Role for Celiac Disease Genetic Markers

Maria José Penzo MD, PhD, Alicia García-Bueno PhD, Olga Díaz PhD, Ángel del Río-Muñoz PhD, Gregorio Marañón Hospital, IISGM, CIBERSAM, Madrid, Spain, (2)Hospital Gregorio Marañón, CIBERSAM, IISGM, Madrid, Spain, (3)Hospital Gregorio Marañón, CIBERSAM, IISGM, Madrid, Spain, (4)Pharmacology, Universidad Complutense, Madrid, Spain, (5)Pharmacology, Universidad Complutense, CIBERSAM, Madrid, Spain

ABSTRACT: We aim to study the gut-brain axis involvement in the pathophysiology of ASD. The aim of this project is the identification of genetic markers (inflammation and autoimmunity) related to the pathophysiology of Autism Spectrum Disorders (ASD).

RESULTS: 200 ASD patients were recruited with ASD and 200 controls were recruited with ASD. All participants were genotyped for Celiac Disease Genetic Markers (HLA-DQ2, HLA-DQ8, and T10, T12, T13, T14, T15, T16, T17, T18, T19, T20, T21, T22, T23, T24, T25, T26, T27, T28, T29, T30, T31, T32, T33, T34, T35, T36, T37, T38, T39, T40, T41, T42, T43, T44, T45, T46, T47, T48, T49, T50, T51, T52, T53, T54, T55, T56, T57, T58, T59, T60, T61, T62, T63, T64, T65, T66, T67, T68, T69, T70, T71, T72, T73, T74, T75, T76, T77, T78, T79, T80, T81, T82, T83, T84, T85, T86, T87, T88, T89, T90, T91, T92, T93, T94, T95, T96, T97, T98, T99, T100). All patients were tested for the presence of anti-tissue transglutaminase (tTG) antibodies (IgA and IgG) and anti-endomysium (EMA) antibodies (IgA and IgG) to confirm the diagnosis of celiac disease. All patients were tested for the presence of anti-tissue transglutaminase (tTG) antibodies (IgA and IgG) and anti-endomysium (EMA) antibodies (IgA and IgG) to confirm the diagnosis of celiac disease. All patients were tested for the presence of anti-tissue transglutaminase (tTG) antibodies (IgA and IgG) and anti-endomysium (EMA) antibodies (IgA and IgG) to confirm the diagnosis of celiac disease.

CONCLUSIONS: According to our results, patients with ASD showed higher levels of anti-tissue transglutaminase (tTG) antibodies (IgA and IgG) compared to controls. This suggests a possible role for celiac disease genetic markers in the pathophysiology of ASD.

POSTER BOARD NUMBER: 161

129.161 - INFLAMMATORY PROFILE IN ASD CHILDREN WITH AND WITHOUT FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS

M. J. Penzo Alonso¹, B. Garcia-Bueno¹, K. S. MacDowell², J. C. Leza², A. Alcon³ and M. Parellada¹.

(1)Hospital Gregorio Marañón, IISGM, CIBERSAM, Madrid, Spain, (2)Child and Adolescent Psychiatry Department, IISGM, CIBERSAM, Madrid, Spain, (3)Hospital Gregorio Marañón, IISGM, CIBERSAM, Madrid, Spain, (4)Pharmacology, Universidad Complutense, Madrid, Spain, (5)Pharmacology, Universidad Complutense, CIBERSAM, Madrid, Spain

BACKGROUND: There is considerable evidence that the gut-brain axis is involved in the pathophysiology of ASD. A number of studies point out a high prevalence of functional gastrointestinal disorders in children suffering from autism (Brown A, et al 2010) and a correlation between the symptoms and levels of proinflammatory markers (Hollis et al 2011; Brown et al 2010; Row et al 2010). Functional research suggests that part of the symptomatology in ASD could be mediated by systemic proinflammatory processes. Autistic mice showed a neuroinflammatory status in 60% of patients with ASD (Giles, et al 2013). This inflammatory status becomes detectable through blood markers, such as interferons (IFN), IL-6 and IL-12, IL-18, IL-10, IL-1, IL-8, IL-17, IL-22, IL-23, IL-27, IL-30, IL-31, IL-32, IL-33, IL-34, IL-35, IL-36, IL-37, IL-38, IL-39, IL-40, IL-41, IL-42, IL-43, IL-44, IL-45, IL-46, IL-47, IL-48, IL-49, IL-50, IL-51, IL-52, IL-53, IL-54, IL-55, IL-56, IL-57, IL-58, IL-59, IL-60, IL-61, IL-62, IL-63, IL-64, IL-65, IL-66, IL-67, IL-68, IL-69, IL-70, IL-71, IL-72, IL-73, IL-74, IL-75, IL-76, IL-77, IL-78, IL-79, IL-80, IL-81, IL-82, IL-83, IL-84, IL-85, IL-86, IL-87, IL-88, IL-89, IL-90, IL-91, IL-92, IL-93, IL-94, IL-95, IL-96, IL-97, IL-98, IL-99, IL-100).

OBJECTIVES: The main objective of this project is the identification of biological markers (inflammation and autoimmunity) related to the pathophysiology of a subgroup of children with autism. We aim to study the inflammatory status in children with autism and gastrointestinal disorders.

METHODS: For this purpose we have recruited 6 groups of participants, selected for the presence or absence of ASD diagnosis and the coexistence of gastrointestinal (GI) functional symptoms. Within a sample of 70 participants (10 to 15 years old) were included: 10 in group 1) ASD with fGID, group 2) ASD with fGID, group 3) controls with fGID, group 4) controls with no fGID, group 5) ASD with no fGID, group 6) controls with no fGID. We assessed a panel of following biomarkers in plasma: TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18, IL-22, IL-23, IL-27, IL-30, IL-31, IL-32, IL-33, IL-34, IL-35, IL-36, IL-37, IL-38, IL-39, IL-40, IL-41, IL-42, IL-43, IL-44, IL-45, IL-46, IL-47, IL-48, IL-49, IL-50, IL-51, IL-52, IL-53, IL-54, IL-55, IL-56, IL-57, IL-58, IL-59, IL-60, IL-61, IL-62, IL-63, IL-64, IL-65, IL-66, IL-67, IL-68, IL-69, IL-70, IL-71, IL-72, IL-73, IL-74, IL-75, IL-76, IL-77, IL-78, IL-79, IL-80, IL-81, IL-82, IL-83, IL-84, IL-85, IL-86, IL-87, IL-88, IL-89, IL-90, IL-91, IL-92, IL-93, IL-94, IL-95, IL-96, IL-97, IL-98, IL-99, IL-100).

RESULTS: One-way analysis of variance (ANOVA) was conducted to determine any statistically significant differences between the means of the groups for every variable and post-hoc Tukey's Multiple Comparison Test was used to identify which specific marker was significant from the others. Following markers showed statistical differences: IL-1 β (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-6 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-8 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-10 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-12 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-17 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-18 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-22 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-23 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-27 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-30 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-31 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-32 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-33 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-34 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-35 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-36 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-37 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-38 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-39 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-40 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-41 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-42 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-43 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-44 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-45 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-46 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-47 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-48 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-49 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-50 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-51 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-52 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-53 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-54 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-55 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-56 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-57 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-58 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-59 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-60 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-61 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-62 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-63 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-64 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-65 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-66 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-67 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-68 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-69 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-70 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-71 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-72 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-73 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-74 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-75 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-76 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-77 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-78 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-79 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-80 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-81 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-82 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-83 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-84 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-85 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-86 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-87 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-88 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-89 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-90 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-91 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-92 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-93 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-94 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-95 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-96 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-97 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-98 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-99 (F(1,14)=10.14, p=0.005), IL-100 (F(1,14)=10.14, p=0.005).

CONCLUSIONS: Taking into account the high prevalence of functional gastrointestinal disorders (fGID) has been thought that some fGID may reflect a systemic pro-inflammatory status and that evidence from different sources points towards the possibility that leads to neuroinflammatory mechanisms may be important in the pathophysiology of ASD. We aim to study the inflammatory status in children with autism and gastrointestinal disorders.

Farmacología en TEA- Ensayos clínicos y otros

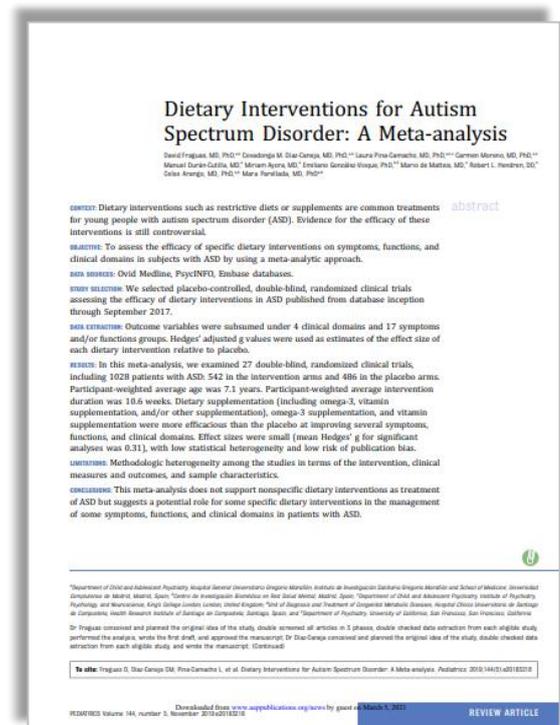


Un trabajo muy bien publicado respecto a la visibilidad del grupo, con autoría principal, es una revisión meta-analítica de las intervenciones dietéticas en autismo publicado en *Pediatrics* en 2019. En este trabajo, inicialmente motivado por la enorme prevalencia de uso de restricciones o suplementaciones alimentarias sin evidencia alguna en las familias de niños con TEA, se revisaron todos los trabajos con una metodología de ensayo clínico doble-ciego controlado con placebo si existían al menos 3 estudios con el mismo tipo de intervención y una valoración de eficacia comparable. Encontramos que la metodología de los estudios era tan dispar, y las intervenciones utilizadas tan variada, que era muy difícil extraer conclusiones. A pesar de ello los resultados mostraron que algunas intervenciones específicas (fundamentalmente omega-3 y suplementos vitamínicos) pueden mejorar de forma modesta algunos síntomas (tanto nucleares como asociados) y la disfuncionalidad asociada.

Fraguas D, Díaz-Caneja CM, Pina-Camacho L, Moreno C, Durán-Cutilla M, Ayora M, González-Vioque E, de Matteis M, Hendren RL, Arango C, Parellada M. Dietary Interventions for Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. Pediatrics. 2019 Nov;144(5):e20183218

PEDIATRICS

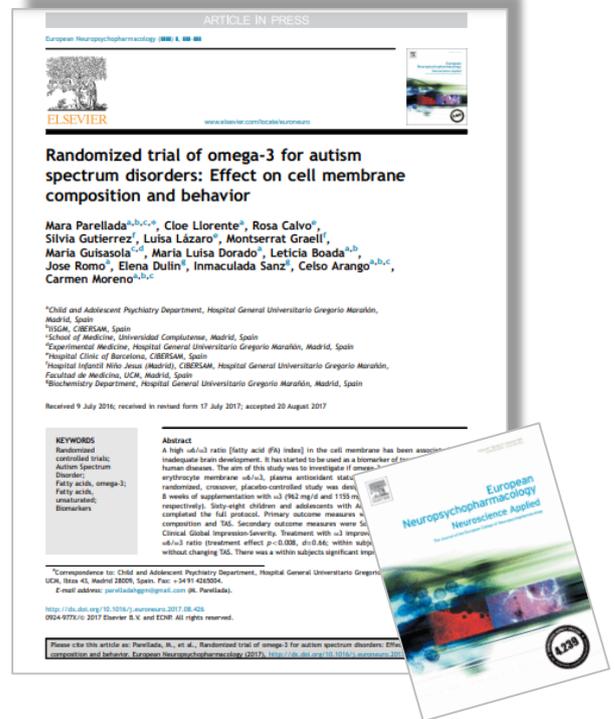
OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS





En nuestro interés de aportar evidencia en un campo donde no existe a día de hoy ningún tratamiento aprobado para el tratamiento, y siguiendo los hallazgos previos de un déficit de capacidad antioxidante en pacientes con TEA, diseñamos, promovimos y realizamos un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo con omega 3 en el brazo de tratamiento activo. Reclutamos 79 niños y adolescentes con TEA y les dimos EPA/DHA en dosis de 950 y 1200 mg/d, según la edad y medimos el efecto sobre la composición de las membranas celulares (eritrocitarias), observando que mejoraba la ratio omega3/omega6, y también el efecto sobre cuestionarios de comportamiento autista y disfunciones funcionales asociadas.

Observamos una mejora dependiente de tratamiento en la composición de las membranas celulares. También observamos una mejora en la motivación y comunicación sociales, aunque en el caso de estas últimas no pudimos establecer si debido al tratamiento o no, por un diseño subóptimo para interpretar este tipo de resultado.



Parellada M, Llorente C, Calvo R, Gutierrez S, Lázaro L, Graell M, Guisasola M, Dorado ML, Boada L, Romo J, Dulin E, Sanz I, Arango C, Moreno C. Randomized trial of omega-3 for autism spectrum disorders: Effect on cell membrane composition and behavior. Eur Neuropsychopharmacol. 2017 27(12):1319-1330.



Recientemente se ha publicado el protocolo de un ensayo financiado por la Industria en el que se ha probado la bumetanida frente a placebo en TEA. La puesta en marcha de este estudio fase III, proporcionará más datos sobre la eficacia y seguridad a largo plazo de la bumetanida oral líquida en niños y adolescentes con TEA de moderado a grave. El resultado podría contribuir al primer tratamiento farmacológico para mejorar reciprocidad social y limitar las conductas repetitivas y rígidas en TEA, promoviendo así el comportamiento adaptativo y mejorando la calidad de vida en los pacientes y sus familias.



Crutel V, Lambert E, Penelaud PF, Albarrán Severo C, Fuentes J, Rosier A, Hervás A, Marret S, Oliveira G, Parellada M, Kyaga S, Gouttefangeas S, Bertrand M, Ravel D, Falissard B. Bumetanide Oral Liquid Formulation for the Treatment of Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: Design of Two Phase III Studies (SIGN Trials). J Autism Dev Disord. 2020;5

Otros. Visibilidad y transferencia social



Con la intención de mejorar la práctica asistencial en relación con los problemas médicos asociados al TEA, se publican aquellas prácticas que puedan servir de modelo para otros entornos. Así, tenemos dos ejemplos de publicaciones específicas dirigidas en este sentido. Por un lado, publicamos en 2013 el modelo de asistencia sanitaria especializada a personas con Trastornos del Espectro Autista del Hospital GU Gregorio Marañón, puesto en marcha en abril de 2009 y por otro lado, publicamos el trabajo conducente a la creación de la página web que se diseñó tras convenio con la Fundación Orange, para la facilitación de las visitas médicas a las personas con TEA (www.doctorteaa.org).

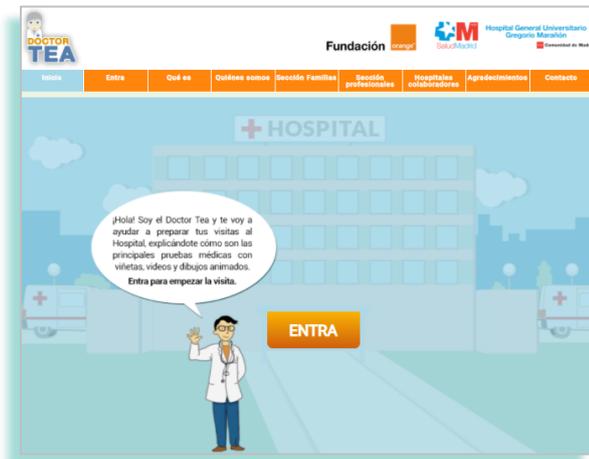
Parellada M, Boada L, Moreno C, Llorente C, Romo J, Muela C, Arango C. Specialty Care Programme for autism spectrum disorders in an urban population: A case-management model for health care delivery in an ASD population. Eur Psychiatry. 2013 Feb;28(2):102-9



Boada L, Parellada M. Seeing the doctor without fear: www.doctortea.org for the desensitization for medical visits in Autism Spectrum Disorders. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2017 Jan-Mar;10(1):28-32. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rpsm.2016.09.005. Epub 2016 Dec 7. PMID: 27964853



Publicado en forma de página web



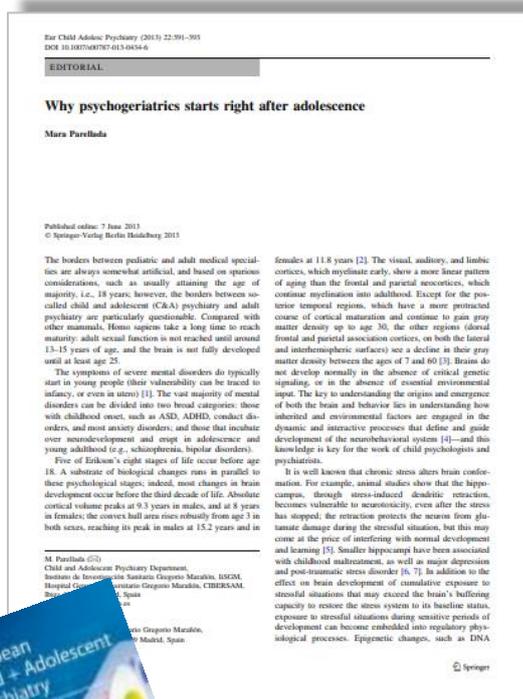
Doctor Tea, programa promovido por la Fundación Orange y la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Gregorio Marañón, pretende facilitar las visitas médicas de las personas con Trastornos del Espectro del Autismo (TEA) proporcionando información a los pacientes sobre las prácticas médicas más frecuentes para que las puedan entender y anticipar, así como proporcionar [información a los médicos](#) sobre las características de estos pacientes y [consejos prácticos para las familias](#).

Además, proporciona la posibilidad de ver los espacios donde suelen tener lugar las consultas y los procedimientos médicos y permite conocer a las personas que suelen atender a los pacientes.

El proyecto se centra inicialmente en los servicios de especialidades y pruebas médicas demandados por la población TEA según los datos obtenidos en la actividad del Programa AMI-TEA.

Reflexiones teóricas

La ausencia de la Especialidad de Psiquiatría del Niño y del Adolescente, situación única e insólita en Europa, hace de rémora para un adecuado ejercicio de la profesión de psiquiatra especialista en niños y adolescentes, por su impacto en la formación de los profesionales que ejercen como tales. La formación, sin un marco adecuado que la regule, es, inevitablemente, tremendamente heterogénea e insuficiente. Esto afecta tanto a los aspectos asistenciales como a los de investigación. El recorrido hacia la aprobación de la Especialidad está iniciado hace muchos años y es esperable que se concrete a no mucho tardar.



En ese sentido, y cuestionando el sobredimensionamiento relativo de los recursos puestos al servicio de la psiquiatría de adultos, en detrimento de la psiquiatría del niño y adolescente, se envió (y fue publicada) una editorial a la revista *European Child and Adolescent Psychiatry*, señalando la enorme importancia de dedicar recursos humanos y económicos a una etapa donde se puede hacer prevención primaria y secundaria de una manera mucho más eficaz que en la etapa adulta, y donde las posibilidades de modificaciones estructurales y funcionales del cerebro tras una intervención externa deberían ser mayores.

Why psychogeriatrics starts right after adolescence
Parellada M. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2013.



En segundo lugar, un ámbito de transformación extraordinaria dentro de la psiquiatría del niño y del adolescente a lo largo de las últimas décadas ha sido la conceptualización del autismo como un espectro muy amplio de manifestaciones disfuncionales que tienen en común una triada de síntomas que son las dificultades en la comunicación, en la interacción social recíproca y en el patrón y flexibilidad de intereses y comportamientos. Dentro de las diferentes manifestaciones de ese espectro, se empezó a hablar en los años 80 de un cuadro de trastorno del neurodesarrollo sin afectación intelectual global pero con graves dificultades en la triada de síntomas arriba señalada y caracterizado además, por una cierta inclinación social acompañada de incompetencia importante para relacionarse adecuadamente y que se denominó Trastorno de Asperger. Fue muy notorio cómo el término Trastorno de Asperger caló en entornos académicos y sociales generales y como una comunidad de personas desadaptadas por diferentes razones se fueron identificando con ese término para explicar su problemática. Sin embargo, en ambientes más científicos no se ha conseguido llegar a un consenso respecto a lo nuclear del Trastorno de Asperger, y esto, junto con factores socio-políticos, han llevado a la situación actual de ser un término en extinción.

Palabras finales:

Se ha recogido en esta primera Newsletter la trayectoria de investigación en Trastornos del Espectro Autista del grupo de autismo del Instituto de Psiquiatría y Salud Mental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y Grupo 1 del CIBERSAM.

La línea de investigación en autismo surgió de la línea de investigación en psicosis de inicio temprano del grupo de Neurociencias del instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Gregorio Marañón (IISGM) de una forma natural según estudiábamos las psicosis de inicio temprano, con la necesidad de aportar información sobre las bases neurobiológicas del desarrollo que sustentaban otros Trastornos del Neurodesarrollo, de inicio aún más temprano, los Trastornos del Espectro Autista.

Dado que muchos de nuestros estudios iniciales se realizaron con pacientes diagnosticados de Trastorno de Asperger se publica este trabajo sobre la situación nosológica actual y el posible devenir de este término para explicar, entre otras cosas, el por qué de la nomenclatura actual de TEA sin discapacidad intelectual (TEA-SDI) frente a Trastorno de Asperger, mucho más utilizado hace pocos años.

27



*What does the future hold for Asperger syndrome?
Parellada M. Rev Psiquiatr Salud Ment 2019*

Los estudios de solapamiento autismo-psicosis llevaron a un incremento de la atención a personas con TEA en SEPNA lo que llevó a que se abriera, en el HGUGM, el primer programa específico para la atención a personas con TEA en el entorno sanitario. La enorme afluencia de pacientes a este programa (actualmente 3000 pacientes en cartera) llevó a realizar observaciones clínicas sin respuesta científica en las que quisimos profundizar. Posteriormente, la línea de investigación en TEA fue adoptando un perfil indisolublemente ligado a la labor asistencial realizada en el Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente. La existencia de fenotipos distintivos dentro de los pacientes atendidos, muy heterogéneos pero entre los que podían identificarse patrones fenotípicos, nos han llevado a plantear sucesivas hipótesis y proyectos en la línea de poder identificar fenotipos distintivos con bases biológicas comunes (biotipos). Actualmente estamos inmersos en el estudio de estos biotipos, y en el estudio de las correspondencias entre genotipos, vías fisiopatológicas (*pathways* moleculares) y fenotipos característicos.

Los aspectos esenciales de la investigación en curso son la caracterización profunda (clínica y biológica), la multidisciplinariedad y la traslacionalidad, tanto en sentido investigación básica y clínica como en el sentido de estudiar aspectos de las enfermedades que nos lleven a aportar evidencia que nos permita mejorar el tratamiento médico de las personas con TEA.

La oportunidad es también un concepto necesario en este contexto. Así, el plantearse objetivos directamente desde lo asistencial, lo cual solo es posible en el marco de la estructura de enseñanza de las ciencias médicas en las propias instituciones sanitarias que nuestro entorno regulatorio permite, es probablemente la única forma de hacer una investigación clínica con sentido.

En relación con esto queremos poner en valor la riqueza de la multidisciplinariedad profesional que convive en los Servicios asistencial y Grupo de investigación donde desarrollo mi labor; la riqueza de la heterogeneidad de competencias, ambiciones e intereses, sin las cuales no podrían suceder investigaciones como las que desarrollamos, ni la posibilidad de desarrollos personales diferenciados que permitan tener un grupo con la diversidad que enriquece cualquier acción humana.

Bibliografía citada

Boada L, Parellada M. Seeing the doctor without fear: www.doctortea.org for the desensitization for medical visits in Autism Spectrum Disorders. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2017 Jan-Mar;10(1):28-32.

Bos DJ, Merchán-Naranjo J, Martínez K, Pina-Camacho L, Balsa I, Boada L, Schnack H, Oranje B, Desco M, Arango C, Parellada M, Durston S, Janssen J. Reduced Gyrfication Is Related to Reduced Interhemispheric Connectivity in Autism Spectrum Disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2015 Aug;54(8):668-76.

Burdeus M, et al. Characterization of the clinical phenotype in Phelan-McDermid Syndrome (SHANK3), Last autor: Mara Parellada. En preparación para su publicación.

Caamaño M, Boada L, Merchán-Naranjo J, Moreno C, Llorente C, Moreno D, Arango C, Parellada M. Psychopathology in children and adolescents with ASD without mental retardation. *J Autism Dev Disord.* 2013 Oct;43(10):2442-9.

Crutel V, Lambert E, Penelaud PF, Albarrán Severo C, Fuentes J, Rosier A, Hervás A, Marret S, Oliveira G, Parellada M, Kyaga S, Gouttefangeas S, Bertrand M, Ravel D, Falissard B. Bumetanide Oral Liquid Formulation for the Treatment of Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: Design of Two Phase III Studies (SIGN Trials). *J Autism Dev Disord.* 2020;5.

De Rubeis S, et al. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature.* 2014 Nov 13;515(7526):209-15.

Díaz-Caneja CM, Schnack H, Martínez K, Santonja J, Alemán-Gomez Y, Pina-Camacho L, Moreno C, Fraguas D, Arango C, Parellada M, Janssen J. Neuroanatomical deficits shared by youth with autism spectrum disorders and psychotic disorders. *Hum Brain Mapp.* 2019 Apr 1;40(5):1643-1653.

Fraguas D, Díaz-Caneja CM, Pina-Camacho L, Moreno C, Durán-Cutilla M, Ayora M, González-Vioque E, de Matteis M, Hendren RL, Arango C, Parellada M. Dietary Interventions for Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2019 Nov;144(5):e20183218.

González-Peñas J, Costas JC, García-Alcón A, Penzol MJ, Rodríguez J, Rodríguez-Fontenla C, Alonso-González A, Fernández-Prieto M, Carracedo Á, Arango C, Parellada M. Psychiatric comorbidities in Asperger syndrome are related with polygenic overlap and differ from other Autism subtypes. *Transl Psychiatry.* 2020 Jul 30;10(1):258.

Lahera G, Boada L, Pousa E, Mirapeix I, Morón-Nozaleda G, Marinas L, Gisbert L, Pamiàs M, Parellada M. Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC): Spanish validation. *J Autism Dev Disord.* 2014 Aug;44(8):1886-96.

Lim ET, et al. Rates, distribution and implications of postzygotic mosaic mutations in autism spectrum disorder. *Nat Neurosci.* 2017 Sep;20(9):1217-1224. doi: 10.1038/nn.4598. Epub 2017 Jul 17. Erratum in: *Nat Neurosci.* 2020 Sep;23(9):1176.

Martínez K, Merchán-Naranjo J, Pina-Camacho L, Alemán-Gómez Y, Boada L, Fraguas D, Moreno C, Arango C, Janssen J, Parellada M. Atypical age-dependency of executive function and white matter microstructure in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2017 Nov;26(11):1361-1376.

Mayoral M, Merchán-Naranjo J, Rapado M, Leiva M, Moreno C, Giráldez M, Arango C, Parellada M. Neurological soft signs in juvenile patients with Asperger syndrome, early-onset psychosis, and healthy controls. *Early Interv Psychiatry*. 2010 Nov;4(4):283-90.

Merchán-Naranjo J, Boada L, del Rey-Mejías Á, Mayoral M, Llorente C, Arango C, Parellada M. Executive function is affected in autism spectrum disorder, but does not correlate with intelligence. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2016 Jan-Mar;9(1):39-50

Merchán-Naranjo J, Mayoral M, Rapado-Castro M, Llorente C, Boada L, Arango C, Parellada M. Estimation of the intelligence quotient using Wechsler Intelligence Scales in children and adolescents with Asperger syndrome. *J Autism Dev Disord*. 2012 Jan;42(1):116-22.

Parellada M. What does the future hold for Asperger syndrome? *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2019.

Parellada M, Pina-Camacho L, Moreno C, Aleman Y, Krebs MO, Desco M, Merchán-Naranjo J, Del Rey-Mejías A, Boada L, Llorente C, Moreno D, Arango C, Janssen J. Insular pathology in young people with high-functioning autism and first-episode psychosis. *Psychol Med*. 2017 Oct;47(14):2472-2482.

Parellada M, Llorente C, Calvo R, Gutierrez S, Lázaro L, Graell M, Guisasola M, Dorado ML, Boada L, Romo J, Dulin E, Sanz I, Arango C, Moreno C. Randomized trial of omega-3 for autism spectrum disorders: Effect on cell membrane composition and behavior. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017 Dec;27(12):1319-1330.

Parellada M, Penzol MJ, Pina L, Moreno C, González-Vioque E, Zalsman G, Arango C. The neurobiology of autism spectrum disorders. *Eur Psychiatry*. 2014 Jan;29(1):11-9.

Parellada M, Boada L, Moreno C, Llorente C, Romo J, Muela C, Arango C. Specialty Care Programme for autism spectrum disorders in an urban population: A case-management model for health care delivery in an ASD population. *Eur Psychiatry*. 2013 Feb;28(2):102-9.

Parellada M, Moreno C, Mac-Dowell K, Leza JC, Giraldez M, Bailón C, Castro C, Miranda-Azpiazu P, Fraguas D, Arango C. Plasma antioxidant capacity is reduced in Asperger syndrome. *J Psychiatr Res*. 2012 Mar;46(3):394-401.

Parellada M. Why psychogeriatrics starts right after adolescence. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2013.

Penzol MJ, Salazar de Pablo G, Llorente C, Moreno C, Hernández P, Dorado ML, Parellada M. Functional Gastrointestinal Disease in Autism Spectrum Disorder: A Retrospective Descriptive Study in a Clinical Sample. *Front Psychiatry*. 2019 Apr 10;10:179

Pina-Camacho L, Villero S, Fraguas D, Boada L, Janssen J, Navas-Sánchez FJ, Mayoral M, Llorente C, Arango C, Parellada M. Autism spectrum disorder: does neuroimaging support the DSM-5 proposal for a symptom dyad? A systematic review of functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging studies. *J Autism Dev Disord*. 2012 Jul;42(7):1326-41.

Postema MC, et al. Altered structural brain asymmetry in autism spectrum disorder in a study of 54 datasets. *Nat Commun*. 2019 Oct 31;10(1):4958. Entre los autores Celso Arango, Mara Parellada, Joost Janssen, del Instituto de Psiquiatría y Salud mental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Ramos M, Boada L, Moreno C, Llorente C, Romo J, Parellada M. Attitude and risk of substance use in adolescents diagnosed with Asperger syndrome. *Drug Alcohol Depend*. 2013 Dec 1;133(2):535-40.

Salpietro V, et al. AMPA receptor GluA2 subunit defects are a cause of neurodevelopmental disorders. Nat Commun. 2019 Jul 12;10(1):3094.

Satterstrom FK, et al. Large-Scale Exome Sequencing Study Implicates Both Developmental and Functional Changes in the Neurobiology of Autism. Cell. 2020 Feb 6;180(3):568-584.e23.

Soler J, Fañanás L, Parellada M, Krebs MO, Rouleau GA, Fatjó-Vilas M. Genetic variability in scaffolding proteins and risk for schizophrenia and autism-spectrum disorders: a systematic review. J Psychiatry Neurosci. 2018 Jul;43(4):223-244.

van Rooij D, et al Cortical and Subcortical Brain Morphometry Differences Between Patients With Autism Spectrum Disorder and Healthy Individuals Across the Lifespan: Results From the ENIGMA ASD Working Group. Am J Psychiatry. 2018 Apr 1;175(4):359-369. Entre los autores Celso Arango, Mara Parellada, Joost Janssen, del Instituto de Psiquiatría y Salud mental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón

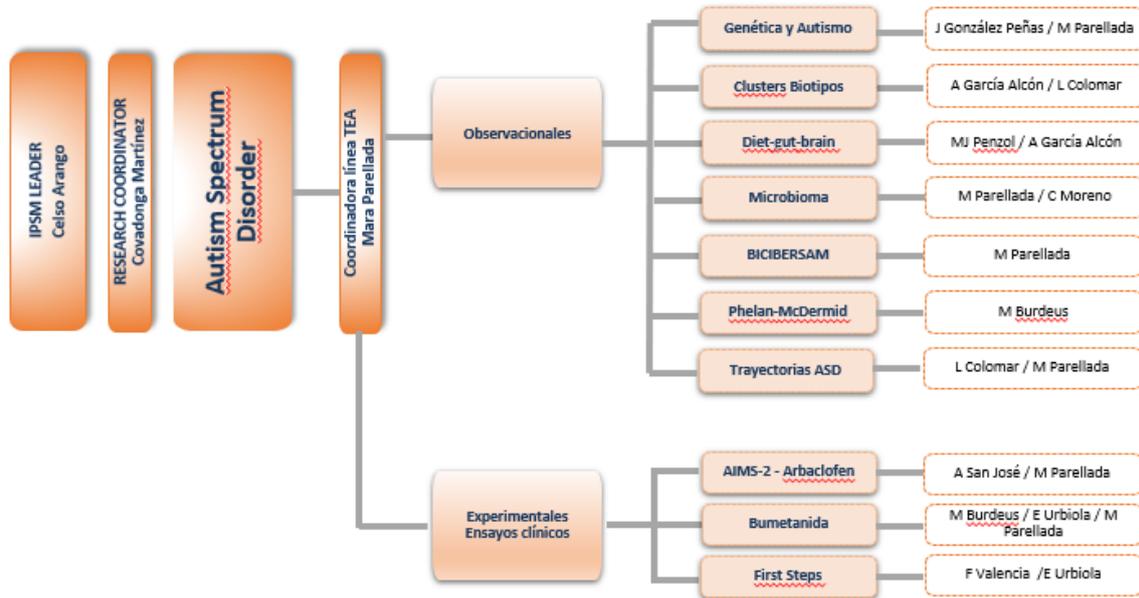
Tesis doctorales:

"Detección de beta-7 casomorfinina en orina de niños con autismo". Doctoranda: Prado Ayala Muñoz. 3 de febrero de 2014. Departamento de Psiquiatría, Universidad Complutense de Madrid.

"Application of magnetic resonance imaging to the study of autism spectrum disorders and psychotic disorders". Doctoranda: Laura Pina-Camacho. Doctorado Europeo. Departamento de Psiquiatría, Universidad Complutense de Madrid. Leída. 22/1/2016 Sobresaliente Cum Laude por Unanimidad.

"Cognición no social y neuroimagen en TEA sin discapacidad intelectual". Doctoranda Jessica Merchán Naranjo. Facultad de Psicología de la Universidad Complutense de Madrid. Leída 15/12/2016. Sobresaliente Cum Laude por Unanimidad

Líneas de investigación en curso AMI-TEA

**EQUIPO (2009-2019):****Coordinadora médica:**

Mara Parellada.

Psiquiatras (a tiempo parcial):

Mara Parellada, Carmen Moreno, Patricia Hernández, David Fraguas*, Cloe Llorente, Maria Luisa Dorado, M^a José Penzol*, M^a Luisa Dorado, Elena Urbiola, Lourdes Sipos, María Canicer, Abigail Huertas

Enfermería:

Coordinadoras asistenciales: Jose Romo*, Cristina Vicente, Mar Bernal*, Ana Pecharroman.

Auxiliares de enfermería: Yolanda Bercial, Concepción Muñoz, Pilar Llorente*.

Psicólogos (a tiempo parcial)

Laura López, Leticia Boada, Mar Rivas*.

Trabajo Social:

Sonia Santos-Pintado

Investigación:

Antonia Sanjosé, Mónica Burdeus, Alicia García-Alcón, Elisa Rodríguez-Toscano*, Alexandra Garriz, Prado Ayala*, Laura Pina-Camacho*, Elena Serrano Dostowsky*, Jessica Merchán-Naranjo*, Marta Caamaño*, Patricia Rubio*, Laura Colomar, María Torrero, María Lucas, Pamela Rodríguez, Sandra Recio, Javier González-Peñas, Álvaro Andreu-Bernabé*.

*Actualmente no forman parte del equipo