



Συναπτική Θεώρηση του Αυτισμού: Επιπτώσεις στη Συμπεριφορά

Προύσκα Παυλίνα

ΠΜΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ
ΜΟΡΙΑΚΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ-ΝΕΥΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ

Αυτισμός – Χαρακτηριστικά

- σοβαρή αναπτυξιακή διαταραχή: -μειωμένη κοινωνική αλληλεπίδραση και επικοινωνία
-περιορισμένη, επαναλαμβανόμενη και στερεότυπη συμπεριφορά
- κυρίως σε αρσενικά άτομα με αναλογία 4:1
- διαφορετική αντίληψη για τον κόσμο γύρω τους
- εκδήλωση ασυνήθιστης, επιθετικής και σε κάποιες περιπτώσεις, ακόμα και αυτοκαταστροφικής συμπεριφοράς

Συμπτώματα ASD

ΓΛΩΣΣΑ

- καθυστέρηση στην ανάπτυξη της ομιλίας
- συχνή επανάληψη των λέξεων και φράσεων
- προτιμούν να επικοινωνούν χρησιμοποιώντας μεμονωμένες λέξεις
- αποφυγή χρήσης του προφορικού λόγου



Συμπτώματα ASD



ΔΙΑΠΡΟΣΩΠΙΚΗ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

- αντιδρούν ασυνήθιστα αρνητικά όταν τους ζητείται να κάνουν κάτι
- ελάχιστο ενδιαφέρον για αλληλεπίδραση με άλλους
- προτιμούν να παίζουν μόνοι τους
- σπάνια χρήση χειρονομιών ή εκφράσεων προσώπου κατά την επικοινωνία
- αποφυγή οπτικής επαφής

Συμπτώματα ASD

ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ



- επαναλαμβανόμενες κινήσεις (στερεοτυπία)
- απουσία φαντασίας κατά την ενασχόληση με παιχνίδια (ταξινόμηση των αντικειμένων κατά σειρά μεγέθους ή χρώματος)
- διατάραξη ρουτίνας → αναστάτωση
- προτίμηση φαγητού με βάση χρώμα ή υφή
- ευαισθησία σε φως, ήχο, αφή

Αυτισμός και Εγκέφαλος...

✓ Μειωμένη ενεργοποίηση:

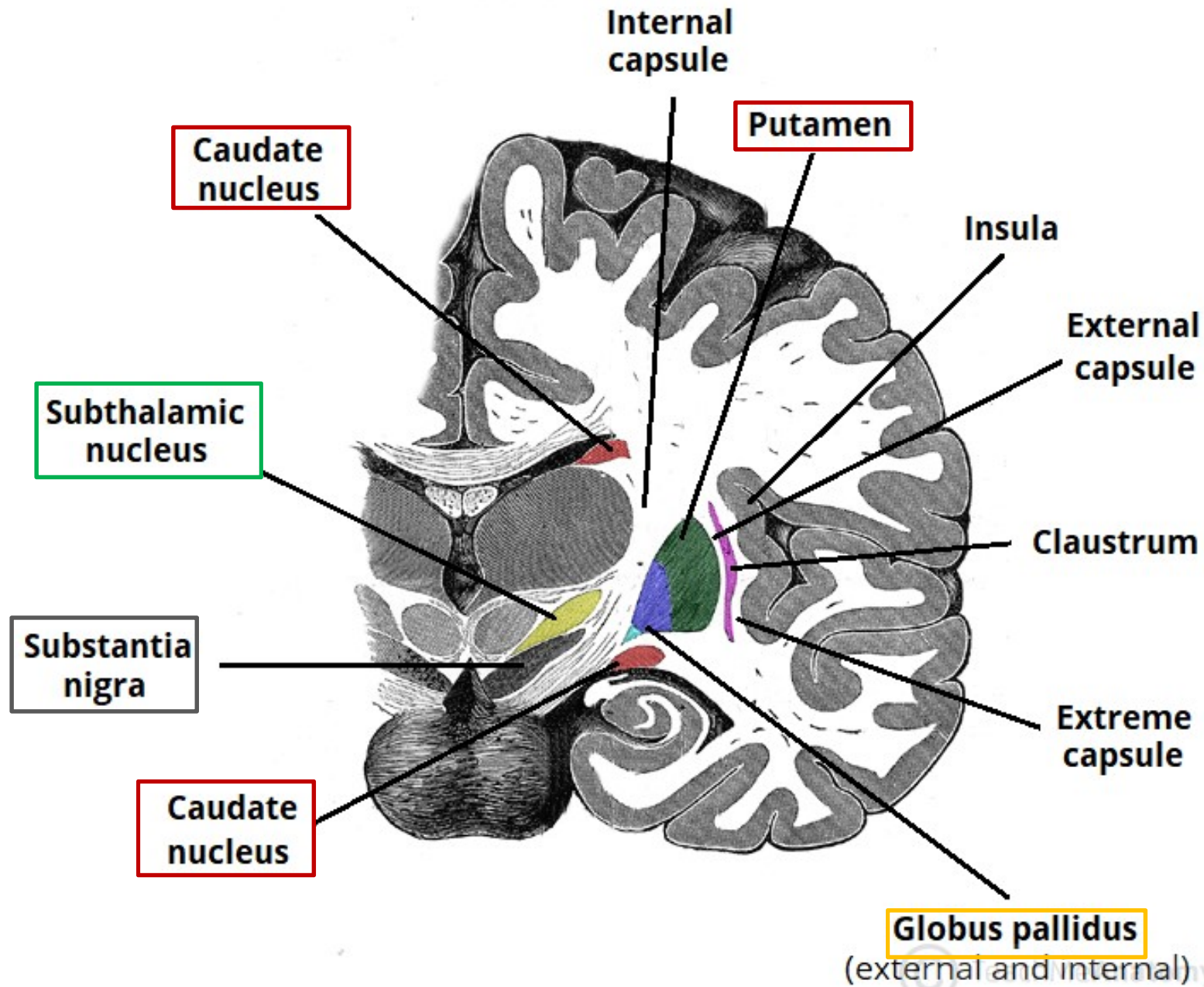
- προμετωπιαίος φλοιός (μεσαίο τμήμα)
- άνω κροταφική αύλακα
- αμυγδαλή
- ατρακτοειδής έλικα

γνωστικές λειτουργίες
και αντίληψη

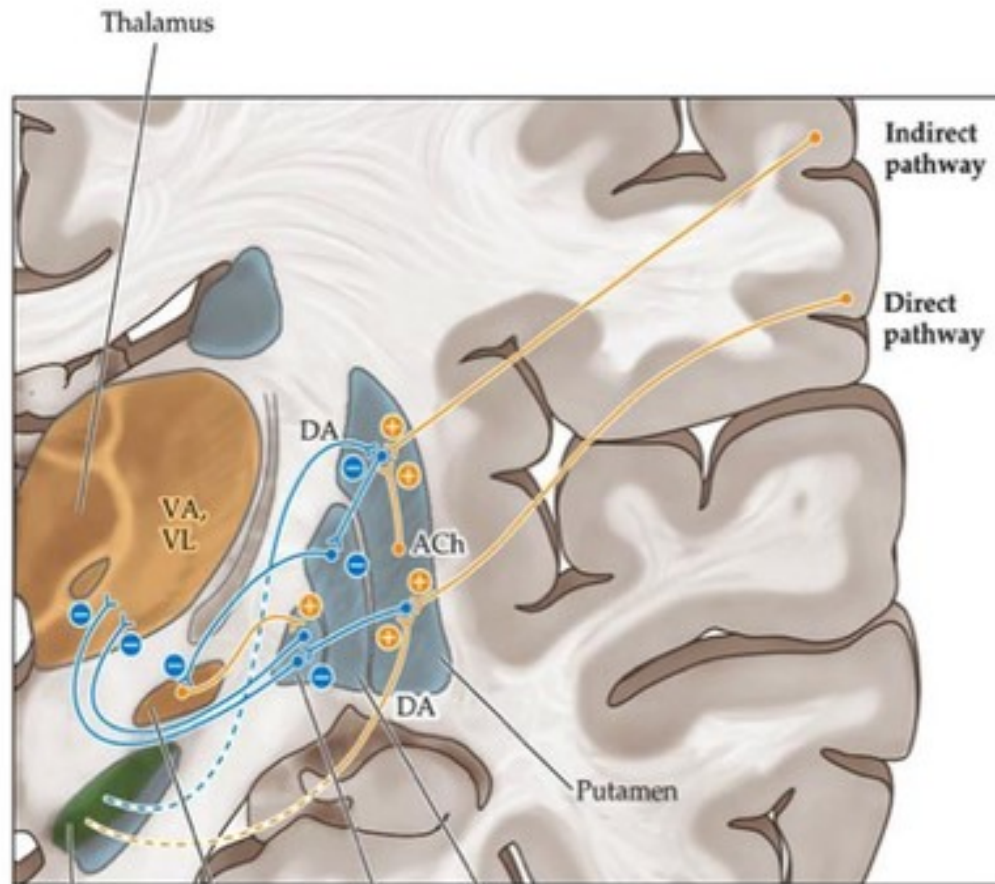
✓ Εκτελεστικές Δυσλειτουργίες: (κυκλώματα)

- μετωπιαίο
- βρεγματικό
- ραβδωτό

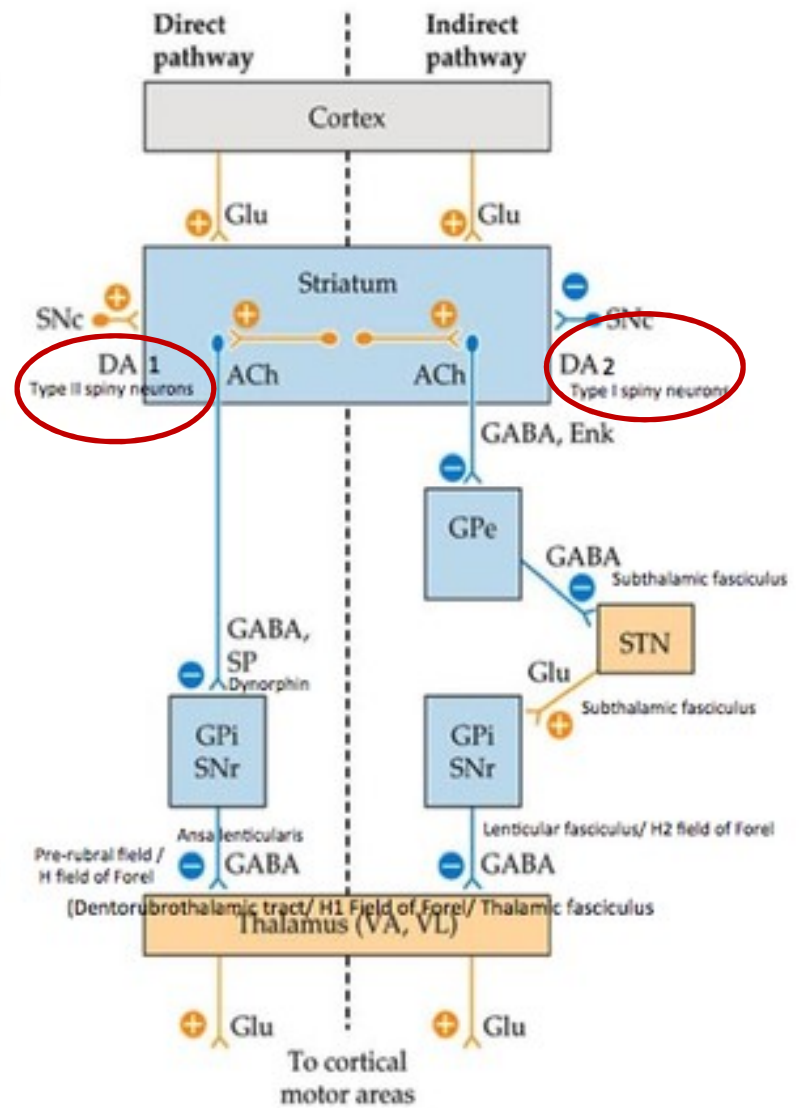
Βασικά Γάγγλια



Βασικά Γάγγλια



Substantia nigra, pars compacta
 Subthalamic nucleus
 Internal segment of globus pallidus
 External segment of globus pallidus



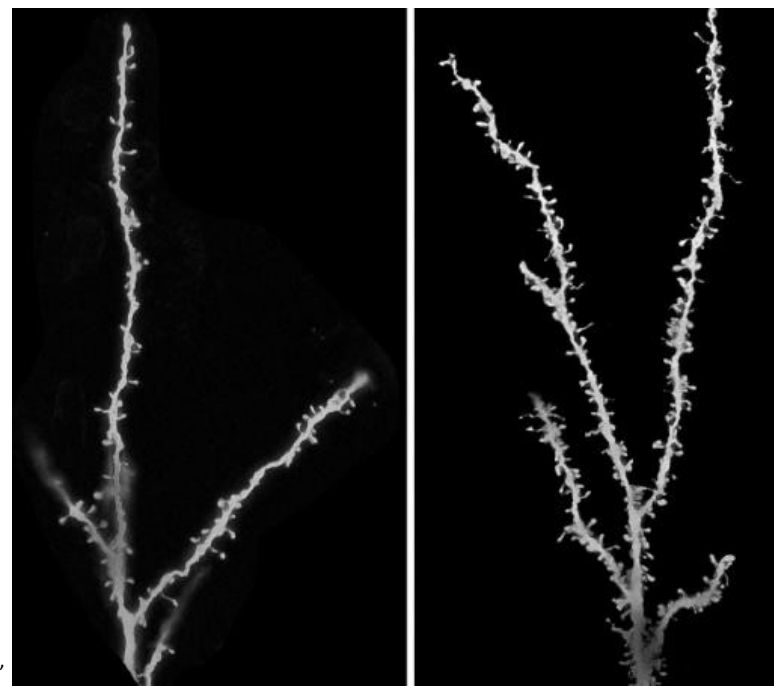
Αυτισμός και Εγκέφαλος...

- ✓ Μειωμένη ενεργοποίηση:
 - προμετωπιαίος φλοιός (μεσαίο τμήμα)
 - άνω κροταφική αύλακα
 - αμυγδαλή
 - ατρακτοειδής έλικα

γνωστικές λειτουργίες
και αντίληψη

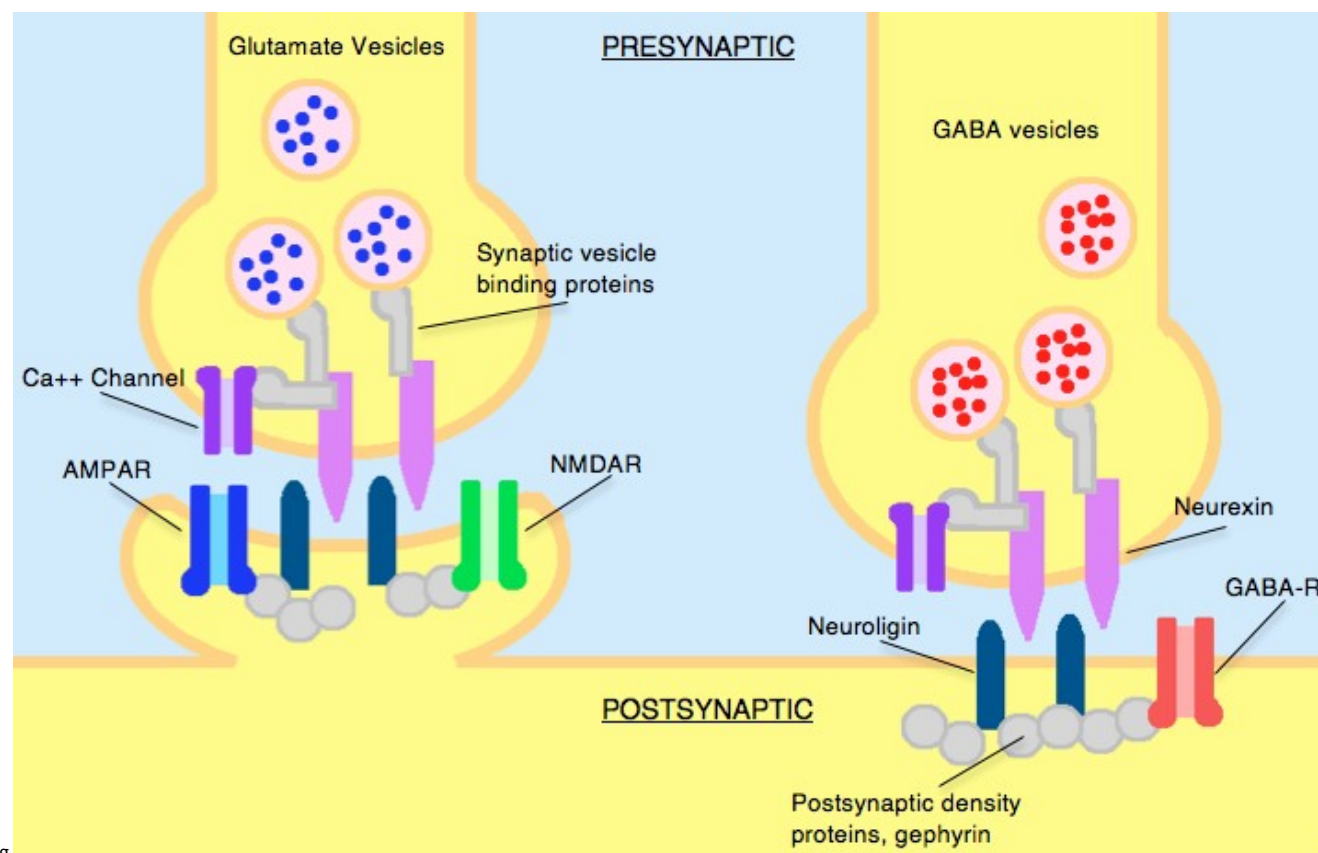
- ✓ Εκτελεστικές Δυσλειτουργίες: (κυκλώματα)
 - μετωπιαίο
 - βρεγματικό
 - ραβδωτό

- ✓ Αυξημένος αριθμός συνάψεων



Neuroligins

- μόρια κυτταρικής προσκόλλησης
- 4 γονίδια νευρολιγινών (NL1,2,3,4)
- διαμεμβρανικές πρωτεΐνες που εκφράζονται μετασυναπτικά
- αλληλεπιδρούν με τις νευροξίνες (neurexins)
- ρυθμίζουν τον αριθμό των συνάψεων και την πυκνότητα των δενδριτικών ακανθών



Neuroligins

- μόρια κυτταρικής προσκόλλησης
- 4 γονίδια νευρολιγινών (NL1,2,3,4)
- διαμεμβρανικές πρωτεΐνες που εκφράζονται μετασυναπτικά
- αλληλεπιδρούν με τις νευροξίνες (neurexins)
- επάγονται
- ρυθμίζουν την ανάπτυξη των δενδριτικών ακανθών

ΜΕΤΑΛΛΑΓΕΣ NL-3

A) στον άνθρωπο συσχέτιση με αυτισμό

B) σε πειραματόζωα ισχυρές αλλαγές σε συνάψεις και συμπεριφορά

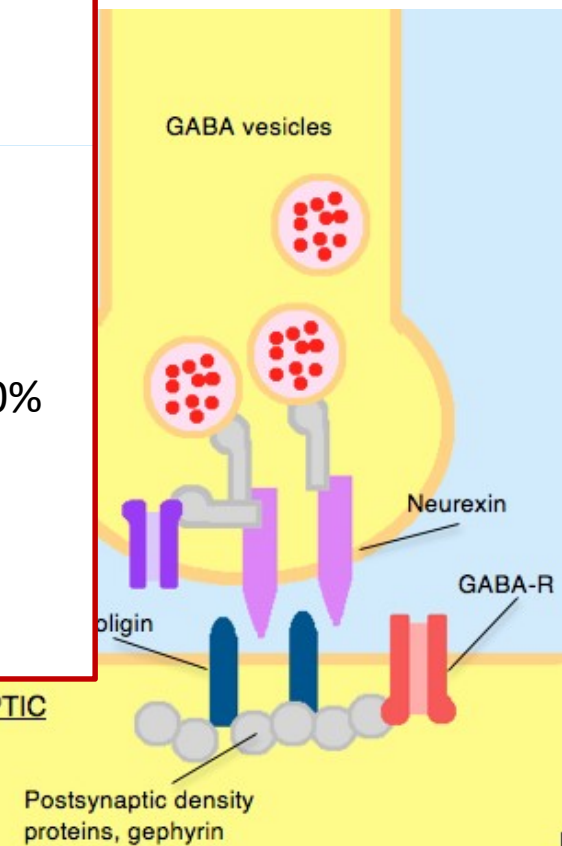


-NL3-R451C: μείωση επιπέδων της πρωτεΐνης κατά ~ 90%

-NL3-KO: απουσία πρωτεΐνης

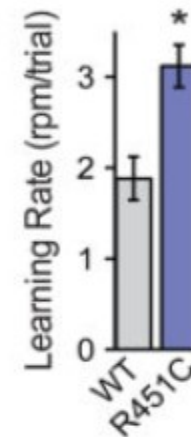
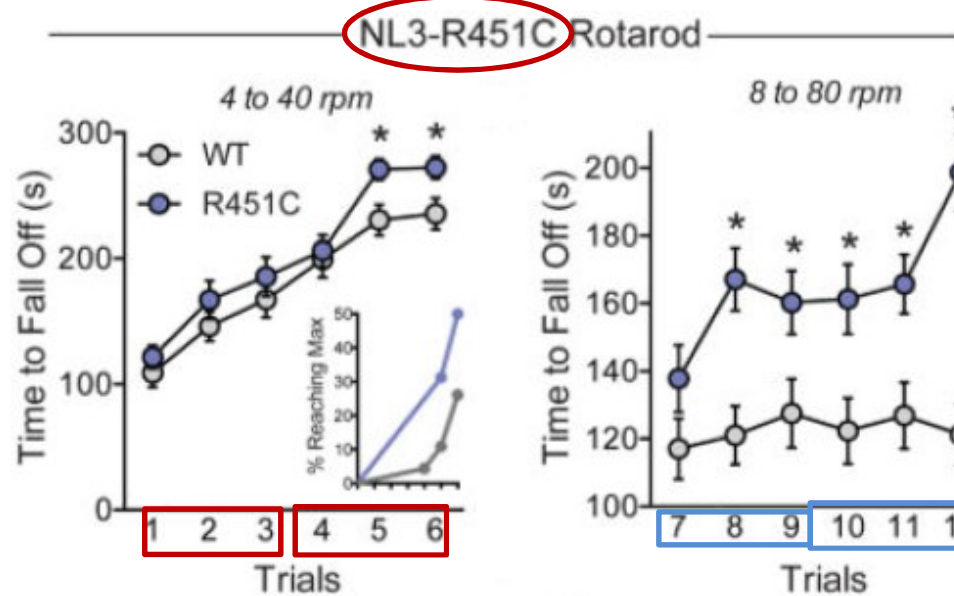
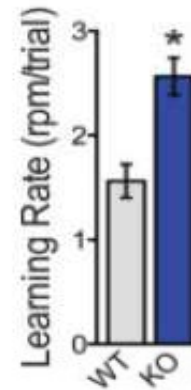
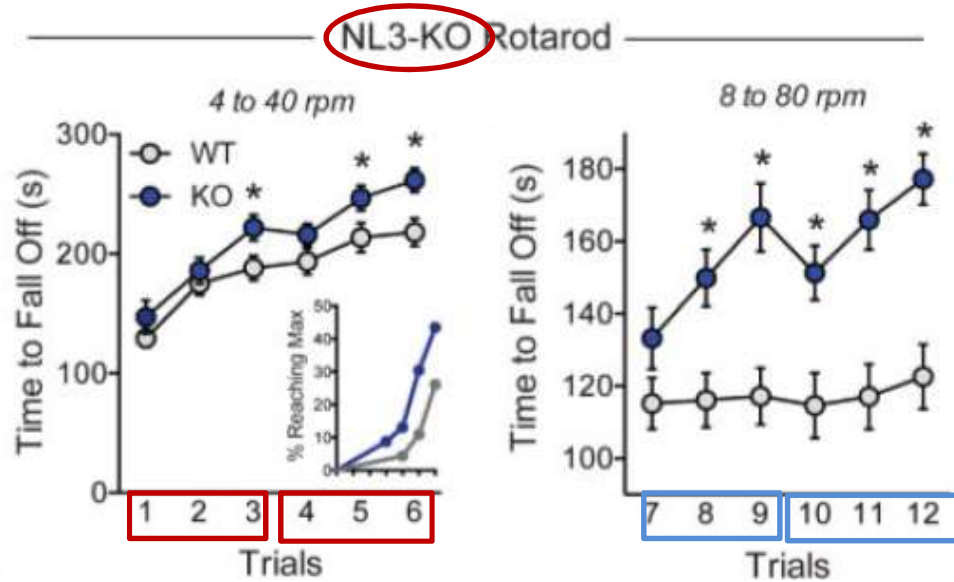
των δενδριτικών

POSTSYNAPTIC



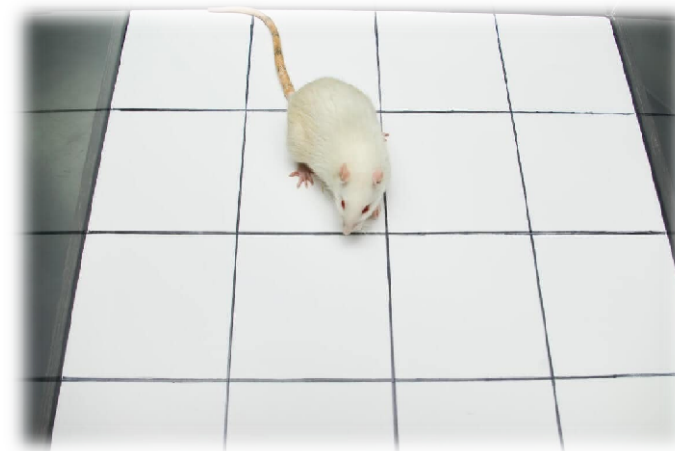
ΑΝΑΛΥΣΗ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ

Α) Δοκιμασία Περιστρεφόμενης Ράβδου

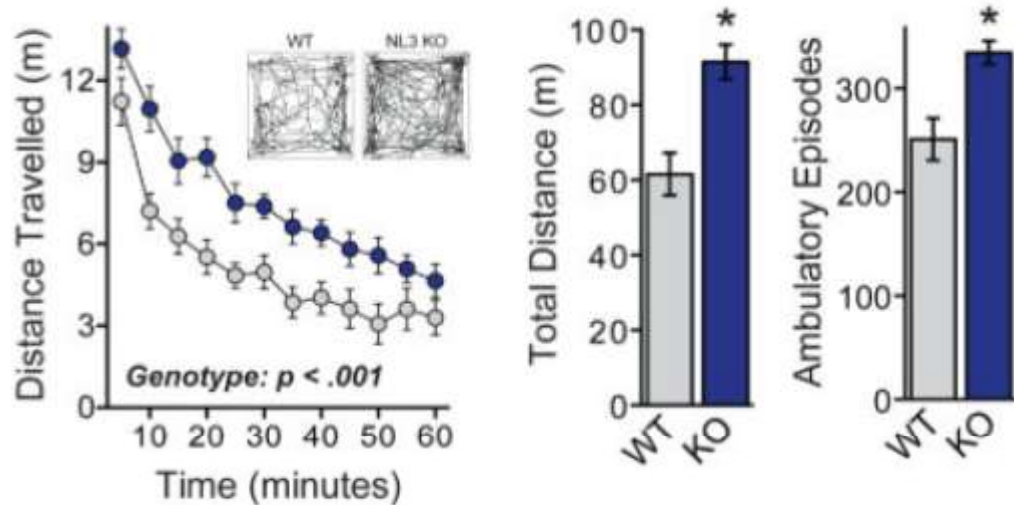


NL3-KO και NL3-R451C → αυξημένο ρυθμό εκμάθησης

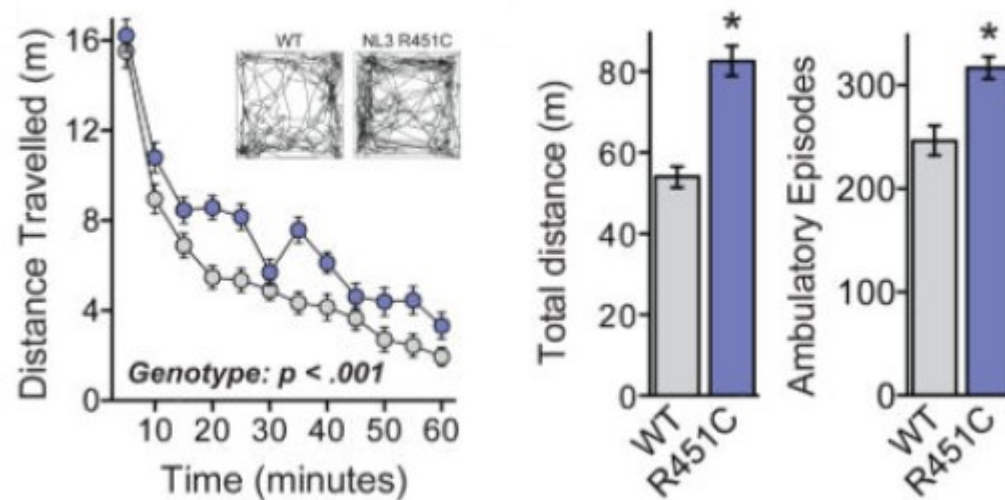
Β) Δοκιμασία Ανοιχτού Πεδίου



NL3-KO Open Field

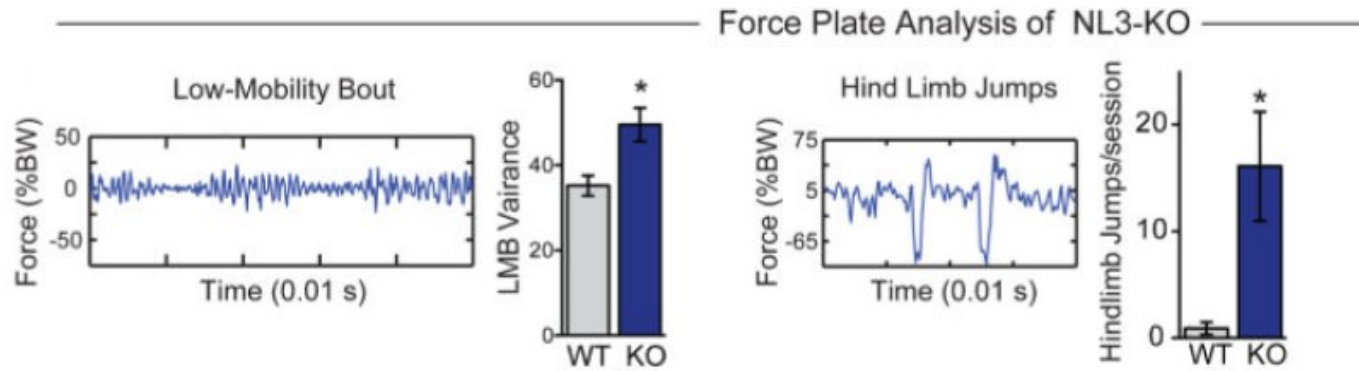


NL3-R451C Open Field

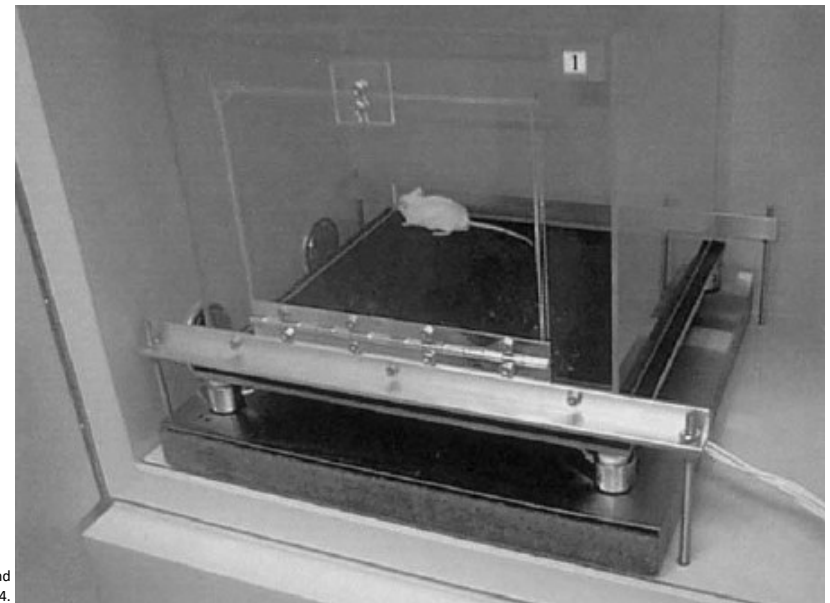


NL3-KO και NL3-R451C → σταθερά υπερκινητικά

Γ) Force-Plate Actometer



Fuccillo, M. V et al., (2014). Autism-associated neuroligin-3 mutations commonly impair striatal circuits to boost repetitive behaviors. *Cell*, 158(1), 198-212.

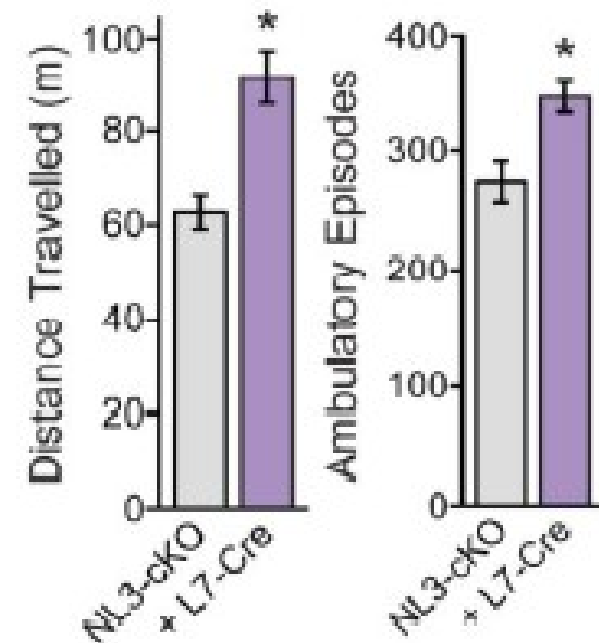
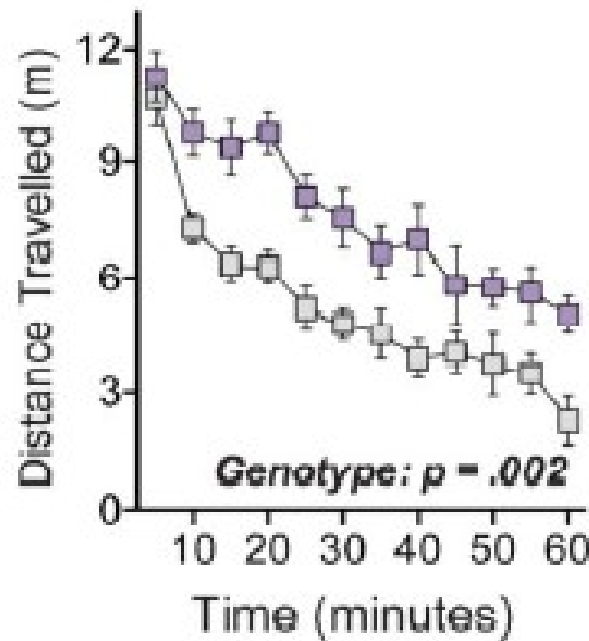


Fowler, S. C. et al., (2001). A force-plate actometer for quantitating rodent behaviors: illustrative data on locomotion, rotation, spatial patterning, stereotypies, and tremor. *Journal of neuroscience methods*, 107(1-2), 107-124.

NL3-cKO

καταστολή έκφρασης NL3 στα κύτταρα Purkinje της **παρεγκεφαλίδας**

- ✓ δεν επηρεάζει την επίδοση κατά τη δοκιμασία με τη τροχαλία
- ✓ προκαλεί υπερκινητικότητα (συνολική απόσταση στο ανοιχτό πεδίο)



NL3-cKO

καταστολή έκφρασης NL3 στα κύτταρα Purkinje της **παρεγκεφαλίδας**

- ✓ δεν επηρεάζει την επίδοση κατά τη δοκιμασία με τη τροχαλία
- ✓ προκαλεί υπερκινητικότητα (συνολική απόσταση στο ανοιχτό πεδίο)

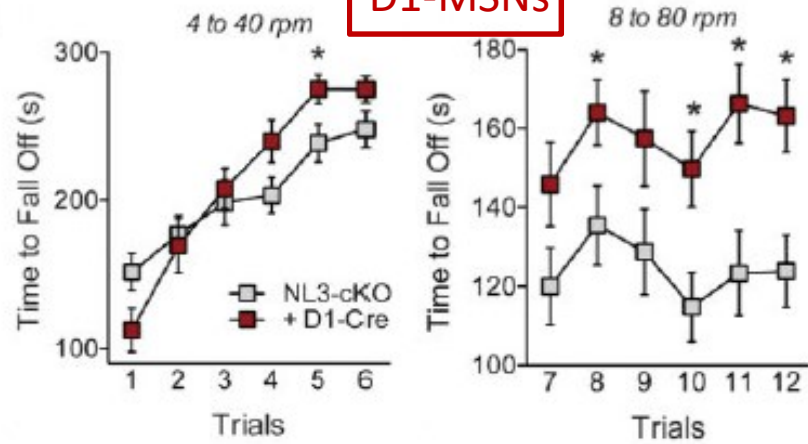
καταστολή έκφρασης NL3 στους D1-MSNs και D2-MSNs υποδοχείς του **ραβδωτού**

- ✓ ενίσχυση της εκμάθησης περιστροφών και την αυξημένη δραστηριότητα ανοικτού πεδίου μόνο στους D1-MSNs

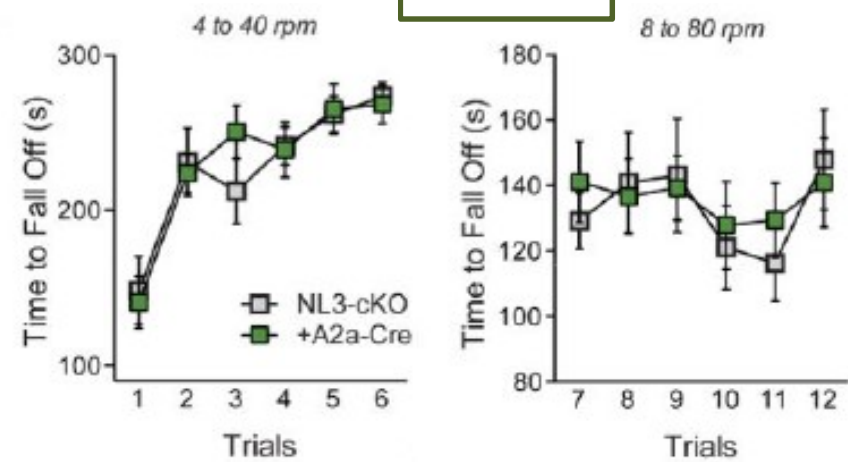
καταστολή έκφρασης NL3 στους D1-MSNs και D2-MSNs υποδοχείς του **ραβδωτού**

Rotarod Performance

D1-MSNs

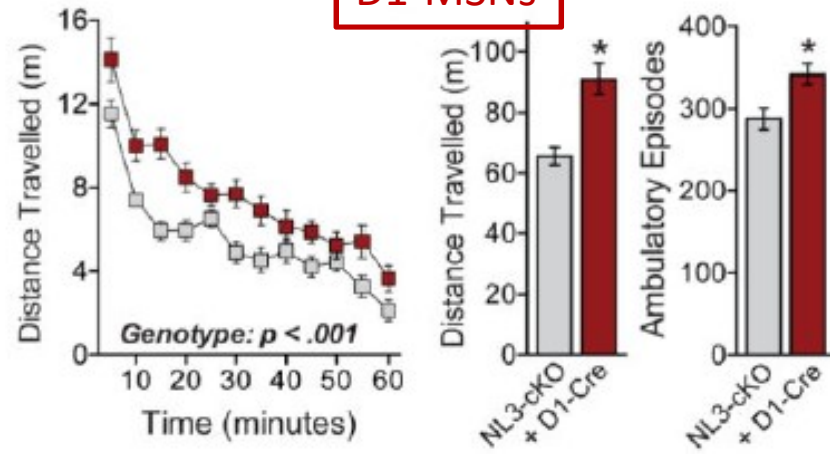


D2-MSNs

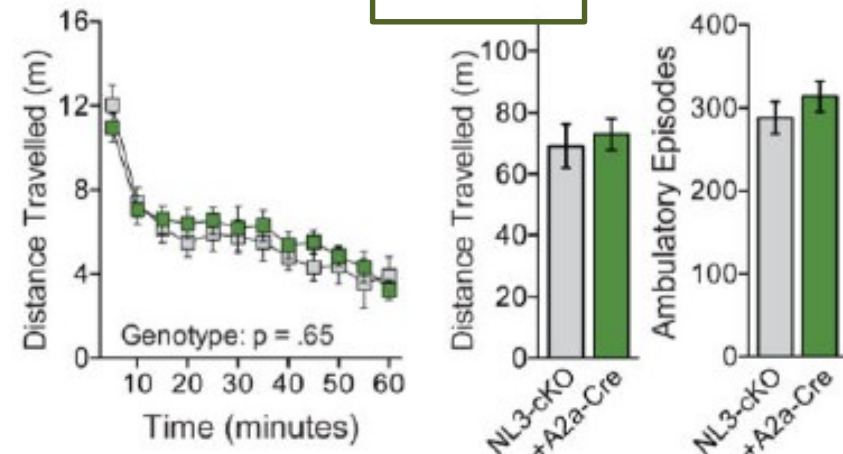


Open Field Activity

D1-MSNs



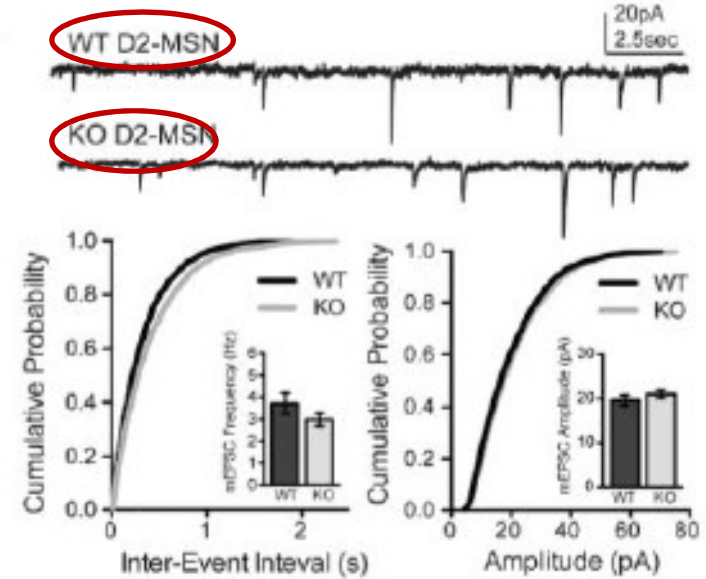
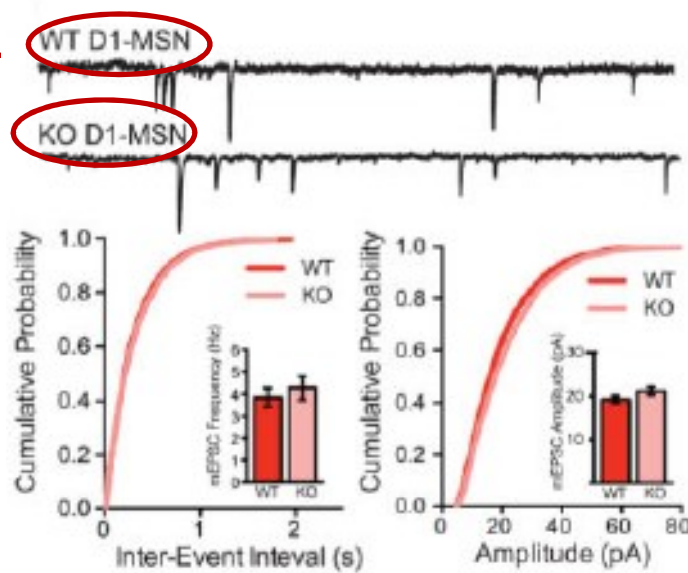
D2-MSNs



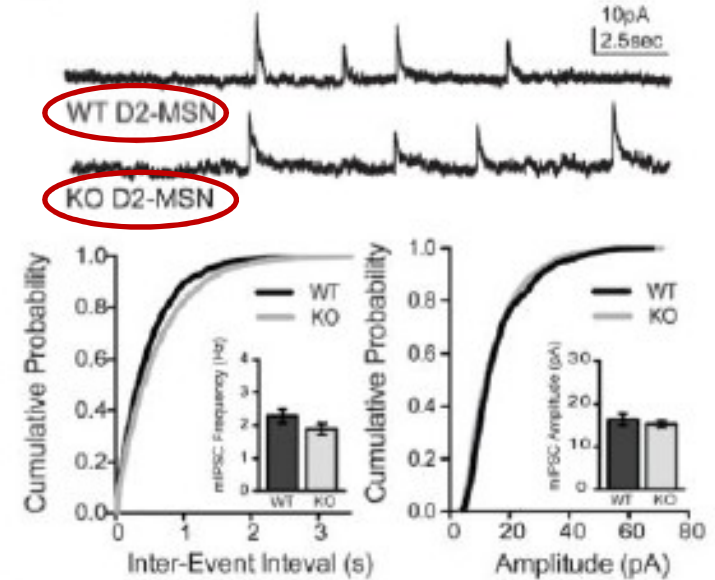
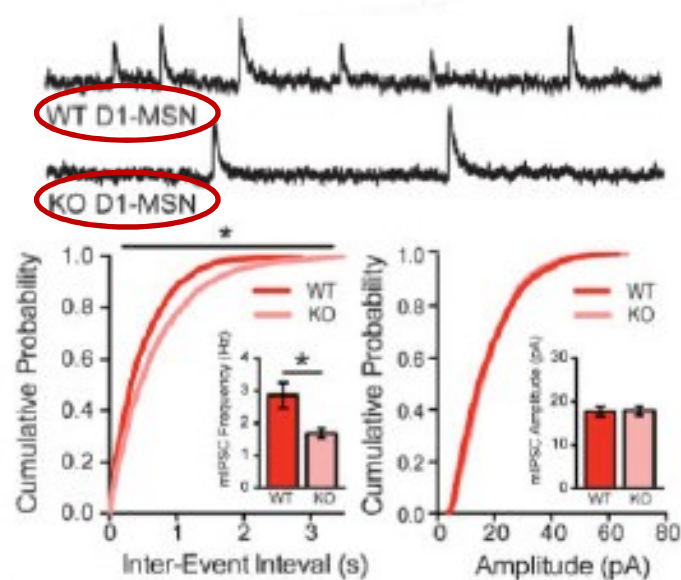
Επικλινής Πυρήνας (NAc)

→ Πειράματα Ηλεκτροφυσιολογίας (D1- και D2-MSNs)

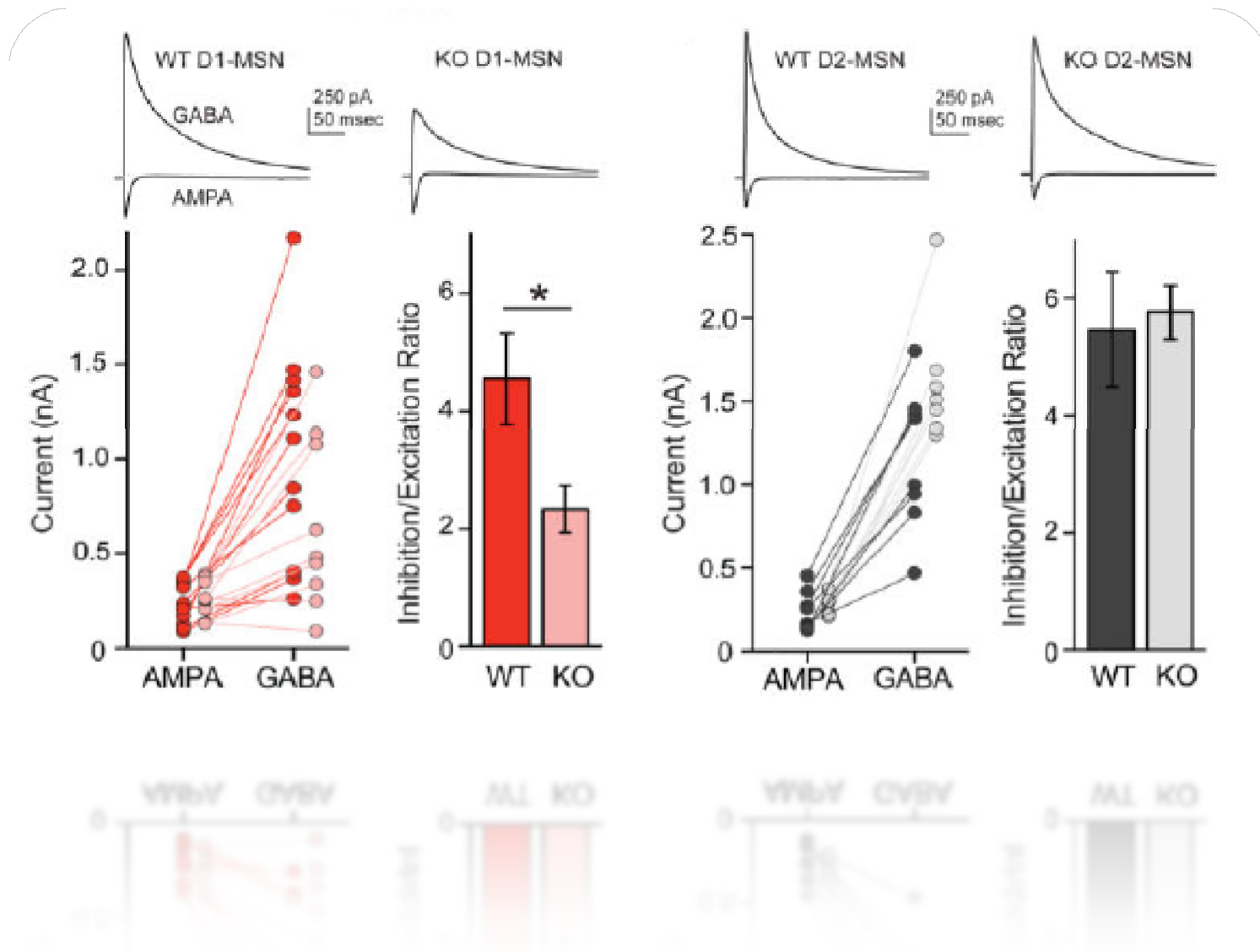
Διεγερτικά
Μετασυναπτικά
Ρεύματα
(mEPSCs)



Ανασταλτικά
Μετασυναπτικά
Ρεύματα
(mIPSCs)



→ Αναλογία Αναστολής/Διέγερσης



Συμπερασματικά...

- η στερεότυπη συμπεριφορά μπορεί να προκληθεί από καταστολή της NL3 στους D1-MSNs του επικλινούς πυρήνα
- ραχιαίο ραβδωτό σώμα και παρεγκεφαλίδα δεν εμπλέκονται στις επαναλαμβανόμενες κινήσεις
- η διαγραφή του NL3 στα κύτταρα Purkinje της παρεγκεφαλίδας προκάλεσε μόνο υπερδραστηριότητα στη δοκιμασία ανοικτού πεδίου
- η διαγραφή ενός μορίου σε διαφορετικούς τύπους νευρώνων μπορεί να επηρεάσει ετερογενώς τη συμπεριφορά
- ο επικλινής πυρήνας (NAc) ρυθμίζει τη μετάβαση του ελέγχου της συμπεριφοράς ραχιαία → επιταχύνεται κατά την καταστολή της NL3
- D1-MSNs (άμεσης οδού) → εκτέλεση και επανάληψη κινητικών αλληλουχιών
- διαταραχή αναλογίας αναστολής/διέγερσης → φαινότυπος συμπεριφοράς
- ισορροπία αναστολής/διέγερσης → ερμηνεία βάση συγκεκριμένων κυττάρων και κυκλωμάτων, άμεση οδός βασικών γαγγλίων

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Rothwell, P. E., Fuccillo, M. V., Maxeiner, S., Hayton, S. J., Gokce, O., Lim, B. K., ... & Südhof, T. C. (2014). Autism-associated neuroligin-3 mutations commonly impair striatal circuits to boost repetitive behaviors. *Cell*, 158(1), 198-212
- Fowler, S. C., Birkestrand, B. R., Chen, R., Moss, S. J., Vorontsova, E., Wang, G., & Zarcone, T. J. (2001). A force-plate actometer for quantitating rodent behaviors: illustrative data on locomotion, rotation, spatial patterning, stereotypies, and tremor. *Journal of neuroscience methods*, 107(1-2), 107-124
- Burrows, E. L., Laskaris, L., Koyama, L., Churilov, L., Bornstein, J. C., Hill-Yardin, E. L., & Hannan, A. J. (2015). A neuroligin-3 mutation implicated in autism causes abnormal aggression and increases repetitive behavior in mice. *Molecular autism*, 6(1), 62
- Tabuchi, K., Blundell, J., Etherton, M. R., Hammer, R. E., Liu, X., Powell, C. M., & Südhof, T. C. (2007). A neuroligin-3 mutation implicated in autism increases inhibitory synaptic transmission in mice. *Science*, 318(5847), 71-76
- Zhang, B., Gokce, O., Hale, W. D., Brose, N., & Südhof, T. C. (2018). Autism-associated neuroligin-4 mutation selectively impairs glycinergic synaptic transmission in mouse brainstem synapses. *Journal of Experimental Medicine*, jem-20172162
- Zhang, B., Seigneur, E., Wei, P., Gokce, O., Morgan, J., & Südhof, T. C. (2017). Developmental plasticity shapes synaptic phenotypes of autism-associated neuroligin-3 mutations in the calyx of Held. *Molecular psychiatry*, 22(10), 1483
- Gunaydin, L. A., & Deisseroth, K. (2014, January). Dopaminergic dynamics contributing to social behavior. In Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology (Vol. 79, pp. 221-227). *Cold Spring Harbor Laboratory Press*

Σας ευχαριστώ για την προσοχή σας!!

