

Aspectos inmunogenéticos del autismo. Revisión.

Tatiana Pardo-Govea y Ernesto Solís-Áñez.

Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia.
Maracaibo, Venezuela.

Palabras clave: Autismo, antígeno leucocitario humano, genes candidatos, inmunogenética.

Resumen. El autismo es un trastorno profundo o generalizado del desarrollo que afecta aproximadamente a cinco de cada diez mil niños a nivel mundial (5/10.000). En Maracaibo la incidencia es de 1,1/1000, con una relación por sexo masculino/femenino de 4:1. El trastorno autista es definido completamente con base en el deterioro de tres áreas: 1) Deterioro en la interacción social, 2) Deterioro en la comunicación y 3) Comportamiento estereotipado y repetitivo. El autismo es un trastorno con un gran componente genético y dentro de los modelos de herencia propuestos se encuentra la herencia oligogénica. Una de las estrategias utilizadas para la identificación de genes candidatos de susceptibilidad al autismo consiste en la utilización de endofenotipos, dentro de los cuales se encuentran la alteración cuantitativa y cualitativa de determinados componentes del sistema inmunitario, de igual forma se ha evidenciado una hipersensibilidad a grupos específicos de alimentos como la caseína y el gluten, todo lo cual ha llevado a la postulación de teorías inmunogenéticas en el autismo donde se implican principalmente los genes del complejo principal de histocompatibilidad. Aunque no se ha confirmado que los factores inmunogenéticos intervienen en la etiopatogénesis de los trastornos del comportamiento, como el autismo, diversos estudios han demostrado la influencia del complejo Antígeno Leucocitario Humano (siglas en inglés HLA) *HLA DR4*, *DR13*, *DR11* y *A2*, entre otros genes, en el estatus clínico, riesgo y respuesta terapéutica de algunos desórdenes psiquiátricos. La escasa literatura existente demanda un mayor número de estudios relacionados con diferentes grupos étnicos y la participación del HLA; así como la importancia de este complejo en la patogénesis de enfermedades psiquiátricas.

Immunogenetic aspects of autism. Review.

Invest Clin 2009; 50(3): 393 - 406

Key words: Autism, HLA, candidates genes, immunogenetic.

Abstract. Autism is a generalized or pervasive developmental disorder that affects about five in ten thousand children worldwide (5/10.000). In Maracaibo the incidence is 1.1/1000, with a ratio of male/female, 4:1. The autistic disorder is defined entirely based on the impairment in three areas: 1) Impairment of social interaction, 2) Impairment in communication and 3) Stereotyped and repetitive behavior. Autism is a disorder with a large genetic component and a oligogenic inheritance model has been proposed. Quantitative and qualitative disturbances of certain components of the immune system in patients with autism have been used as endophenotype, one of the strategies used to identify candidate genes for susceptibility to autism. On the other hand the hypersensitivity to specific groups of foods such as casein and gluten has become clear, which has led to the postulation of immunogenetics theories in autism, which mainly involve genes of the histocompatibility major complex. Although it has not been confirmed that immunogenetics factors could be involved in the etiopathogenesis of autism, several studies have shown the influence of the complex Human Leucocyte Antigen (HLA) HLA *DR4*, *DR13*, *DR11*, *A2* and others genes in the clinical status, risk and therapeutic response of some psychiatric disorders. The lack of literature demands a greater number of studies related to different ethnic groups and the participation of HLA, as well as the importance of this complex in the pathogenesis of psychiatric illness.

Recibido: 06-10-2008. Aceptado: 30-04-2009.

INTRODUCCIÓN

El autismo es un trastorno profundo del desarrollo que afecta aproximadamente a cinco de cada diez mil niños a nivel mundial (5/10.000) con una relación por sexo masculino/femenino de 4:1(1), siendo en el Municipio Maracaibo, estado Zulia, Venezuela la prevalencia aproximada de 1,1/1000 (2). Kanner en 1943, fue el primero en describir las principales características del autismo como una incapacidad para relacionarse con las personas y desenvolverse en situaciones diversas de una for-

ma normal, presencia de movimientos estereotipados, potencial cognitivo normal y una excelente memorización por repetición (3).

El trastorno autista es definido completamente con base en el deterioro de tres áreas: 1) Deterioro en la interacción social, 2) Deterioro en la comunicación y 3) Comportamiento estereotipado y repetitivo (4).

Los criterios diagnósticos estándares compilados por el Manual de Enfermedades Psiquiátricas de la Asociación Americana de Psiquiatría, son la referencia diagnóstica primaria utilizada en los Estados Unidos

(5). Se pueden emplear además otros tipos de instrumentos como las escalas estructuradas de evaluación psicológica. Una de las más comúnmente utilizadas es el CARS (Childhood Autism Rating Scale) (6).

Las causas de autismo pueden ser divididas en idiopáticas, que comprenden la mayoría de los casos (90-95%), y secundarias (5-10%), dentro de las cuales están algunos agentes ambientales, anomalías cromosómicas y enfermedades monogénicas que pueden ser identificadas (4).

El autismo es un trastorno con un gran componente genético y dentro de los modelos de herencia propuestos para él, se encuentra la herencia oligogénica, lo que implica la participación de diferentes genes en uno o varios loci cromosómicos (7). Estudios familiares y en gemelos han hecho evidente la predisposición genética al autismo, con una heredabilidad del 90% calculada a partir de estudios de gemelos (7), siendo más frecuente en familias con un probando autista, y la prevalencia de la enfermedad entre hermanos aumenta a un 5%, lo que es varias veces superior a la prevalencia general en la población (8-10).

Se han asociado como causas secundarias de autismo algunos factores ambientales como la exposición intrauterina a los virus de la rubéola; citomegalovirus, al ácido valproico y/o talidomida (11), aunque no está claro si aquellos que desarrollan el autismo después de tal exposición tienen también una predisposición genética (4); asimismo se han asociado enfermedades monogénicas, tales como el síndrome de X frágil (12), el síndrome de Down, el Síndrome de Rett (13), la Esclerosis Tuberosa (14), el Síndrome de Sotos, la Neurofibromatosis tipo I, el Síndrome de Joubert, el Síndrome de Angelman, la fenilcetonuria y la histidinemia, entre otros (13, 15).

Las causas del autismo son aún desconocidas, pero existe evidencia sustancial que apoya la participación de factores gené-

ticos. Tradicionalmente la primera aproximación para identificar genes de susceptibilidad en enfermedades complejas han sido los estudios de ligamiento, muchos de los cuales aplicados en el autismo han implicado a casi cada uno de los cromosomas, sin embargo aunque ninguna región ha sido consistentemente replicada, algunos loci han sido identificados por múltiples estudios incluyendo las regiones 2q, 7q, 15q y 17q (16-20).

Aunque el análisis de ligamiento es un método poderoso para detectar alelos raros de enfermedad, las enfermedades complejas son probablemente causadas por la combinación de alelos raros y variantes comunes que confieren solo un riesgo modesto para desarrollar la enfermedad por lo que el análisis de asociación tendría más poder. En este contexto, los estudios de asociación basados en familias han involucrado a varios genes candidatos como el gen del transportador de serotonina (17q) (47), al del receptor de glutamato (6q) (21), al de la enzima glutamato descarboxilasa (2q) (22), al gen del transportador aspartato/glutamato (2q) (23), y genes que codifican proteínas claves en la diferenciación, desarrollo y crecimiento temprano neuronal así como en los procesos de sinaptogénesis, como el gen de la reelina (7q) (24), de las neurexinas 1-2 y 3 (2q,11q y 14q, respectivamente), de las neuroliginas 2, 3 y 4 (17q,Xq y Xp, respectivamente) (25, 26), de la subunidad beta 3 del receptor Gaba-A (*GABRB3*) (27, 28), y más recientemente el protooncogene *MET* (7q) (29) y de la proteína SH3 con múltiples dominios repetidos de ankirina *SHANK3* (22q) (30), entre otros.

Otras de las estrategias más recientemente utilizadas es la identificación de variaciones en el número de copias (del inglés, copy number variation, que no es más que la inserción o delección de un fragmento relativamente grande de ADN >50 kb), donde se ha encontrado asociación entre el

autismo y la delección de las regiones 16p11 (31), 7q31 (32) y 20p13 (33).

A pesar de todos estos nuevos avances, los resultados contradictorios y los intentos fallidos de replicación abundan, no estando del todo claras las razones, que pudieran deberse a uno o a la combinación de varios factores, incluyendo tamaños muestrales muy pequeños, combinación de múltiples genes interactuando con efectos pequeños, heterogeneidad genética, empleo de muy pocos marcadores genéticos para abarcar adecuadamente el genoma y a la propia heterogeneidad fenotípica del trastorno autista, todo lo cual hace que sea más difícil establecer la correcta relación genotipo-fenotipo en este tipo de trastornos complejos, por lo que recientemente ha surgido el interés de identificar endofenotipos en autismo. Los endofenotipos se refieren a fenotipos que reflejen procesos o mecanismos subyacentes y que pueden aproximarse a una herencia mendeliana, pudiendo ser más fáciles de detectar por los métodos de ligamiento convencionales, obteniendo así resultados replicables por diferentes grupos de investigación (34). Uno de estos endofenotipos que ha emergido de forma interesante son las alteraciones cuantitativas y cualitativas de determinados componentes del sistema inmunitario en pacientes con autismo, así como la hipersensibilidad a grupos específicos de alimentos que contienen caseína y/o gluten, todo lo cual ha llevado a la postulación de teorías inmunológicas en el autismo donde se implican principalmente los genes del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, del inglés Major histocompatibility complex) (35).

En vista de la escasez de trabajos relacionados con el tema y gracias al avance en el área de la inmunogenética, este artículo tiene como objetivo revisar la posible asociación entre el autismo y genes implicados en la respuesta inmunitaria, tales como los genes HLA.

ASPECTOS INMUNOLÓGICOS DEL AUTISMO

Se ha evidenciado la asociación entre el Trastorno del Espectro Autista (TEA) y la alteración de la respuesta inmunitaria. Un estudio reportó que 5 de 13 niños con autismo que no tuvieron títulos detectables de anticuerpos para rubéola posterior a la rutina de vacunación, presentaron una respuesta disminuida a la estimulación mitogénica de las células mononucleares de sangre periférica (CMSP) cuando se compararon con sujetos control (36, 37).

Por otra parte, han sido reportadas anomalías relacionadas con la respuesta inmunitaria innata en niños con TEA. Se han encontrado niveles elevados del antagonista del receptor de interleucina 1 (IL-1RA), que indica un incremento de la respuesta celular del linaje monocito-macrófago (37, 38). Estudios han revelado niveles elevados de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral (TNF- α) e interleucina 1 β (IL-1 β) por CMSP de niños autistas con TEA, con y sin estimulación con lipopolisacáridos (LPS), estimulante para células del linaje monocítico-macrófago (37-39).

En cuanto a la respuesta humoral, se ha encontrado que los niños con TEA presentan niveles elevados de IgE, como evidencia de una respuesta de tipo alérgica (40), así como niveles séricos elevados de IgG (38) y presencia de autoanticuerpos contra elementos neuronales, que han sido interpretados como evidencias de una respuesta autoinmunitaria (41, 42).

Adicionalmente, en niños con TEA se han encontrado niveles elevados de las citocinas de TH1 y TH2. Singh y col. (42), reportaron niveles plasmáticos de citocinas TH1 (IL-12 e IFN- γ en el sobrenadante de cultivos de sangre completa de niños con TEA. En contraste, empleando anticuerpos monoclonales, Gupta y col. (40), reporta-

ron proporciones incrementadas de IL-4 que contenían células T CD4+ y CD8+, y un disminución en la proporción de subpoblaciones de células T IFN- γ CD4+ e IL2 CD4+, IFN- γ CD8+ e IL-2 CD8+ en niños TEA comparados con controles.

Por otro lado, se han reportado asociaciones entre TEA y trastornos inmunitarios familiares que incluyen un incremento en la prevalencia de desórdenes autoinmunitarios entre parientes de primer grado de los afectados (43, 44).

Sin embargo, la mayoría de los estudios realizados que relacionan el autismo con disfunción inmunitaria han basado el diagnóstico del trastorno sólo en criterios del DSM-IV (del inglés, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, American Psychiatric Association) y no han aplicado instrumentos estructurados como el ADOS (del inglés, autism diagnostic observation schedule) y el ADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised) y muchos de los mismos han sido contradictorios y no replicados, no habiendo suficiente consenso en los hallazgos inmunológicos reportados.

GENES CANDIDATOS DE SUSCEPTIBILIDAD AL AUTISMO INVOLUCRADOS EN LA RESPUESTA INMUNITARIA

La asociación de alelos del antígeno leucocitario humano (HLA) con autismo ha sido el objeto de múltiples estudios publicados por diferentes grupos de investigación (45, 46).

El MHC es el sistema más polimórfico que se conoce y se ubica en el brazo corto del cromosoma 6, región q21.3. Este sistema ha permanecido a través de la evolución y se caracteriza porque sus loci se asocian unos con otros preferencialmente, que es lo que se conoce como desequilibrio de ligamiento; además se expresa de forma codominante. Este sistema se divide en 3 regiones: Clase I, II y III (47, 48) (Fig. 1).

En la región de clase I, se encuentran los genes clásicos que codifican para los antígenos de HLA clase I (A, B y C). También se encuentran genes no clásicos que codifican otros antígenos de HLA clase I que se ven en células blásticas y progenitoras,

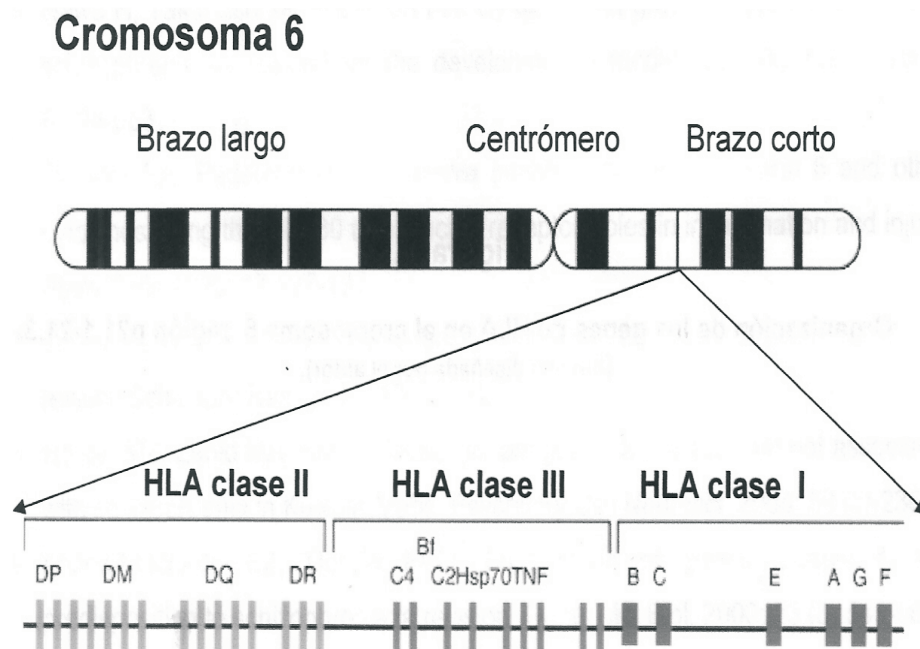


Fig. 1. Organización de los genes de HLA en el cromosoma 6, región p21.1-21.3.

como lo son los genes *E*, *F*, *G* y *HFE* y 12 pseudogenes, que se activan en momentos específicos de la vida y cuyos productos no se ven en sangre periférica. En esta región también se ubican los genes de receptores olfatorios, que codifican productos relacionados con la percepción de olores, defensa en contra de patógenos y con la reproducción. En general los genes MHC clase I codifican glucoproteínas que se expresan en la superficie de casi todas las células nucleadas; la principal función de los productos del gen clase I es la presentación de antígenos peptídicos a células T CD8 principalmente (47, 48) (Fig. 1).

En cuanto a los genes ubicados en la región de clase II, en general codifican glicoproteínas que se expresan en células presentadoras de antígenos, donde muestran péptidos antigénicos procesados a los linfocitos T CD4 principalmente. En esta región se pueden encontrar genes clásicos que codifican para las cadenas alfa y beta de las moléculas de clase II como lo son: *DP*, *DQ* y *DR*. Además se encuentran microsatélites como *D6S29*, útiles para el seguimiento de trasplantes. Por otra parte encontramos genes no clásicos designados como *DM* y *DO*. Los genes *DM* codifican moléculas similares a las clase II que facilitan la carga de péptidos antigénicos dentro de las moléculas MHC-clase II (47, 48).

En la región de clase III del MHC se ubican genes relacionados con proteínas que desempeñan funciones inmunitarias, inclusive componentes del sistema de complemento y moléculas relacionadas con la inflamación (47, 48).

Estudios en gemelos han sugerido que en el autismo existe un componente genético importante (7). Sin embargo, los estudios genéticos no han identificado genes definitivos de susceptibilidad asociados al autismo, en parte debido a la gran heterogeneidad fenotípica, genética y probablemente alélica del trastorno. Se han descrito

en algunos cromosomas regiones candidatas de susceptibilidad al autismo, como lo son el 2, 4, 6, 7, 10, 15, 16, 19 y X. Varios estudios han involucrado consistentemente al cromosoma 6, donde se encuentra localizado el HLA (45).

GENES DE LA REGIÓN HLA CLASES I Y II, Y SU RELACIÓN CON EL AUTISMO

Desde una perspectiva inmunogenética se ha encontrado asociación entre el autismo y genes de la región de HLA, en el cromosoma 6, para alelos específicos de HLA clase I y II, incluyendo una asociación significativa con múltiples haplotipos ancestrales y expandidos B44-C30-DR4 (45, 46). Torres y col. (45), realizaron un estudio en el cual incluyeron datos de 31 familias de Oregón, 34 de Utah, 38 familias del consorcio AGRE (Del inglés, Autism Genetic Resource Exchange), 45 hermanos ASD y 25 hermanos normales. Los probandos con TEA incluyeron 80 varones y 23 hembras. Los alelos para HLA fueron tipificados usando PCR-SSOP (Del inglés, Specific Sequence Oligonucleotide Primer) y ABDRDQ SSP (Del inglés, Specific Sequence Primer), para comparar técnicas. En este estudio se encontró asociación entre alelos DR4, DR13 y DR14 en niños autistas comparados con los controles. (DR4 con una $P = 0,007$ y DR13 y 14 con una $P = 0,003$) (49).

Investigadores en el área de inmunogenética se han avocado a demostrar la influencia del HLA en algunas enfermedades psiquiátricas, tales como esquizofrenia, enfermedad bipolar y autismo (50, 51). Se ha encontrado evidencia acerca de la asociación entre el autismo y genes ubicados en el cromosoma 6 (51), entre ellos los genes del HLA (49).

Se ha asociado además con el autismo un haplotipo extendido, que comprende entre otros, alelos de la región HLA-A, HLA-DR4 y HLA-C4B nulo (46, 52). Otro

haplotipo extendido, compuesto por alelos en las regiones HLA-B44, HLA-SC30 y HLA-DR4, ha sido también asociado con autismo, acompañados los alelos HLA-DRB1*0401, HLA-DRB1*0404, HLA-DRB1*0701 y HLA-DRB1*0101(46, 49,53).

Un estudio realizado en 90 familias, con al menos un miembro autista, no mostró asociación entre el autismo y el HLA. Sin embargo, se ha encontrado una frecuencia incrementada de los alelos HLA-A2 y HLA-DR11 en forma individual o formando un haplotipo cuando se comparan pacientes autistas con individuos controles (52).

Torres y col. en 2006 (49), realizaron un estudio donde incluyeron 129 familias con probandos autistas, las muestras fueron obtenidas del proyecto de autismo de Utah (N=53), de la Universidad de Oregon (N=32) y del intercambio de fuentes genéticas del autismo de origen caucásico (AGRE) (N=44 probandos y 24 hermanos con autismo) y se compararon con 265 sujetos control de origen caucásico que forman parte del NMDP (Programa nacional de donantes de médula ósea). Las muestras fueron tipificadas para loci de HLA, empleando SSP-PCR para (HLA-A, B, DR y DQ). Se obtuvo una frecuencia elevada para el alelo HLA-A2 en autistas, con una frecuencia del 39% (P= 0,00022) comparado con los controles (28,3%), mientras que la prueba de desequilibrio de transmisión del alelo A2 reveló una frecuencia de incrementada en la herencia de este alelo en niños autistas (P=0,033) (45).

Resultados similares fueron observados por Cao y col. (54), quienes trabajaron con 270.000 individuos de la base de datos del NMDP y reportaron una frecuencia del 28,7% para dicho alelo de clase I en individuos control. Además se encontraron frecuencias haplotípicas incrementadas para A2-B44 y A2-B51 en individuos autistas; sin embargo, luego de la corrección para com-

paraciones múltiples, las diferencias no fueron significativas (55).

La asociación de alelos de HLA-A2 con autismo sugiere su participación en la etiología de este trastorno. Se discute el papel de la asociación de HLA-A2 en la presentación de antígenos microbianos dentro del sistema nervioso central y/o el establecimiento de circuitos neuronales y sinápticos en el desarrollo del cerebro (49).

Ferrante y col. al estudiar 8 niños autistas y 37 controles sanos encontraron una asociación significativa entre el haplotipo de HLA A2-DR11 y el autismo. Todos los individuos fueron tipificados por SSP-PCR para HLA- A, B, C, DRB1 y DQB1, y encontraron frecuencias haplotípicas incrementadas para HLA-A2-DR11 en niños autistas (67%) en comparación con los controles (34%). En este estudio no se encontraron diferencias relacionadas con la distribución del haplotipo HLA- B44 y DR4, los cuales habían sido sugeridos como posible genes candidatos de susceptibilidad para desarrollar autismo (46, 52).

Todos estos resultados sugieren el efecto sinérgico de factores genéticos e inmunológicos que llevarían a la activación de posibles factores patogénicos o agravantes en el autismo.

OTROS GENES CANDIDATOS RELACIONADOS CON LA RESPUESTA INMUNITARIA Y/O HLA

Otros genes implicados en la respuesta inmunitaria son los genes C2 o Complement Component 2, *LTA* (Siglas en inglés, Lymphotoxin-alpha y Beta α y β) y *NFKB1B* (Siglas en inglés, Nuclear Factor of Kappa Light Polipeptide Gene Enhancer in B Cells Inhibitor Epsilon) y el *TNF* (Siglas en inglés, Tumor Necrosis Factor) localizados en la misma región del HLA (6p21.3) (56).

En un estudio realizado por Posthuma y col. (57), utilizando la inteligencia como

un rasgo cuantitativo en 634 pares de hermanos normales, se evidenció ligamiento en las región cromosómica 2q24.31-2q31.1, con un valor de LOD score (Siglas en inglés LOD score, puntuación del logaritmo de las probabilidades. Un LOD score de 3,0 se acepta como prueba de ligamiento, sin embargo en enfermedades complejas un LOD mayor a 0,5 es considerado como sugestivo, dado que equivale a una $P < 0,05$) de 4,42, y para la región 6p25.3-22.3 un LOD score de 3,6, en trastornos que se acompañan con deterioro cognitivo como el autismo y la esquizofrenia. Particularmente en la región 6p2 se han descrito genes implicados en la habilidad cognitiva como el gen *ALDH5A1* (Siglas en inglés, Aldehyde Dehydrogenase 5 Family, Member A1) y con discapacidades en la lectura; además del gen *DTNBP1* (del inglés Dystrobrevin-Binding Protein 1), que es un gen de susceptibilidad para el que existen más evidencias en la esquizofrenia; así como el gen *NRN1* (Siglas en inglés, Neuritin 1) que está involucrado en procesos de memoria y neurogénesis, se encuentran coincidentalmente muy cercanos a los genes del HLA en el cromosoma 6p (57).

Hansen y Eriksen (58), encontraron ligamiento de HLA y *GLO1* (del inglés Glyoxalase I) con un LOD score de 14.6, lo que pudiera sugerir que genes en la región del HLA o muy cercanos a ella pudieran estar involucrados en la etiología del autismo como fue sugerido posteriormente por el estudio de Junaid y col. en el 2004 (59), cuando propusieron que la homocigosidad para el alelo *glu111* disminuía la actividad de esta enzima en cerebros de autistas lo que pudiera resultar en la acumulación del metilglicoxalato, y la consiguiente neurotoxicidad durante el desarrollo.

Se ha postulado otro gen candidato, el *IL13RA2* o Interleukin 13 Receptor, Alpha-2, ampliamente implicado en procesos de hipersensibilidad (60, 61). Como se ha comentado anteriormente, existe un

subgrupo de autistas que desarrollan reacciones de hipersensibilidad a la caseína y al gluten, lo cual ha llevado a proponer teorías que asocian estas alteraciones al fenotipo autista, desde el punto de vista etiopatogénico (35). El gen *IL13RA3* está localizado en el cromosoma Xq13.1-q28, donde se han descrito ligamiento con LOD score mayor a 2 y alteraciones citogenéticas (60, 61); por lo que han sido postulados otros genes candidato como los genes de las neuroliquinas 3 y 4 (*NLGN3* o Neuroliquin 3) (25).

Estudios de Campbell y col. (29), reportaron una asociación genética significativa entre el autismo y el alelo C de la región promotora del gen *MET*, confirmando el genotipo CC un riesgo relativo de 2,27 para el diagnóstico de autismo, mientras que el estudio funcional demostró una disminución de la actividad del promotor con alteración en la unión de factores de transcripción específicos. Este gen de la familia tirosina quinasa que codifica una proteína que activa una cascada de señales intracelulares que resultan en un incremento en la proliferación, motilidad, diferenciación de los procesos de crecimiento y supervivencia, ha sido implicado en el desarrollo neocortical y cerebelar, la función del sistema inmunitario y reparación gastrointestinal (62).

HACIA LA TEORÍA INMUNOGENÉTICA DEL AUTISMO

La evidencia inmunológica actual, sugiere que existen alteraciones en la respuesta inmunitaria de sujetos con trastornos del comportamiento, acompañadas de un desbalance en el patrón de secreción TH1 y TH2 por parte de los linfocitos T CD4+, a predominio de citocinas TH2 (63, 64).

Como modelo de trastornos del comportamiento, quizás uno de los mejores documentados es la esquizofrenia, en la cual pueden existir anormalidades en la expresión de citocinas y factores de crecimiento,

medidos en sangre, líquido cefalorraquídeo y cerebro post-mortem. Muchas de las alteraciones moleculares observadas en el cerebro del esquizofrénico, son consistentes con anomalías en la regulación de citocinas y factores de crecimiento, especialmente durante el desarrollo cerebral (63, 65).

A pesar de que no está clara la relación genotipo-fenotipo en la esquizofrenia, en cuanto a que no se han podido replicar los resultados de este estudio en diversas poblaciones, las citocinas encontradas tienen el potencial de apoyar el hecho de que existe una predisposición genética que aunado a factores ambientales, pudiera explicar la aparición de la esquizofrenia.

Por otra parte, estudios en ratones “knock out” para citocinas, anticuerpos anticitocinas y antagonistas, han mostrado que la IL-6, IFN- γ , el Factor de crecimiento transformante alfa (TGF α) y la IL1 α participan en los cambios de temperatura, anorexia, letargia e inflamación pulmonar que acompañan a la infección por influenza. En cultivos celulares se ha demostrado que miembros de muchas familias de citocinas, incluidas las citocinas neuropoyéticas como la IL-6, pueden tener efectos directos en el desarrollo de la neurona y la glía. Tales efectos incluyen cambios en la proliferación, supervivencia, muerte, regeneración de las dendritas y expresión génica (66). Este modelo animal permite identificar si los genes estudiados son capaces de modificar la susceptibilidad a la enfermedad o son debidos a la sumatoria de otros factores para que aparezca la misma (63).

Todos estos datos sugieren la posibilidad de una teoría Inmunogenética que pueda reunir las evidencias relacionadas con las alteraciones del sistema inmunitario, los genes candidatos de susceptibilidad, relacionados con este sistema y su impacto en el neurodesarrollo.

Aunque no se ha confirmado que los factores inmunogenéticos puedan interve-

nir en la etiopatogénesis de los trastornos del comportamiento, como el autismo, diversos estudios demuestran la influencia del complejo HLA en el estatus clínico, riesgo y respuesta terapéutica de algunos trastornos psiquiátricos. Han sido reportadas asociaciones importantes como: Esquizofrenia y HLA-DRB1*0101 (67-69), autismo y HLA-DR4 (46, 52) y enfermedad bipolar con HLA-A10 y HLA-B27, (70); sin embargo el tipo y fuerza de asociación varía de acuerdo al grupo étnico, enfermedad y presentación clínica.

Es importante recordar que la presencia de un gen o alelo de HLA asociados con alguna enfermedad, no necesariamente significa que como consecuencia se desarrollará la misma. Sin embargo, la relación de HLA-A2 asociado a la susceptibilidad al autismo y su papel en la presentación de antígenos microbianos dentro del sistema nervioso central y/o el establecimiento de circuitos neuronales y sinápticos en el desarrollo del cerebro podría estar en relación a una disfunción inmunitaria ante la exposición intrauterina a ciertos agentes infecciosos relacionados con el autismo como el virus de la rubéola, el citomegalovirus u otros no estudiados aún, con la consecuente alteración de circuitos neuronales específicos.

Asimismo, la asociación del gen *MET* con autismo, el cual además de intervenir en la organización de las neuronas de la corteza cerebral y cerebelo, cumple funciones en el desarrollo y reparación del sistema digestivo (71), y la modulación de monocitos periféricos activados por células T y células dendríticas presentadoras de antígenos (72), habiendo disfunción de todos estos sistemas en el autismo, de forma que este gen provee mecanismos para la disfunción multiorgánica, comparada con algunas teorías que han propuesto que la disfunción aislada del sistema inmunitario o del gastrointestinal causaría disfunción cerebral y por tanto autismo (62). Además de que el

rol de la señalización del gen *MET* en el desarrollo interneuronal constituiría un componente central de la hipótesis de cambios patofisiológicos GABAérgicos en el autismo (29) que aunado a otros genes de susceptibilidad como el gen *GABRB3* (73), cambios epigenéticos y factores ambientales precipitarían la aparición del trastorno. Una actividad inmunitaria aberrante durante períodos críticos del desarrollo neuronal pudiera jugar potencialmente un papel en la disfunción neural característica del autismo (74).

La escasa literatura existente sobre los aspectos inmunogenéticos del autismo, demanda un mayor número de estudios relacionados con diferentes grupos étnicos y la participación del HLA; así como la importancia de este complejo y de otros genes relacionados directa o indirectamente con el sistema inmunitario en la patogénesis del Autismo.

REFERENCIAS

1. **Chakrabarti S, Fombonne E.** Pervasive developmental disorders in preschool children. *JAMA* 2001; 285:3093-3099.
2. **Montiel-Nava C, Peña JA.** Epidemiological findings of pervasive developmental disorders in a Venezuelan study. *Autism* 2008; 12(2):191-202.
3. **Kanner L.** Autistic disturbances of affective contact. *The nervous child* 1943; 2:217-250.
4. **Miles J, McCathren R.** Autism Overview. Geneclinics 2005. Disponible en: URL: <http://www.geneclinics.org/>
5. **American Psychiatric Association.** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 1994. 4th Edition. APA, Washington DC: Masson.
6. **Schopler E, Reichler RJ, Renner BR.** The Childhood Autism Rating Scale (CARS) for diagnostic screening and classification of autism. 1986. Irvington, New York.
7. **Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, Rutter M.** Autism as strongly genetic disorder: evidence from a british twin study. *Psych Med* 1995; 25:63-77
8. **Fombone E.** The epidemiology of autism: a review. *Psychol Med* 1999; 29:769-786.
9. **Rish N, Spiker D, Lotspeich L, Nouri N, Hinds D, Hallmayer J, Kalaydjieva L, McCague P, Dimiceli S, Pitts T, Nguyen L, Yang J, Harper C, Thorpe D, Vermeer S, Young H, Hebert J, Lin A, Ferguson J, Chiotti C, Wiese-Slater, Rogers T, Salmon B, Nicholas P, Brent PP, Pingree C, McMahon W, Wong D, Cavalli-Sforza LL, Kraemer H, Myers R.** A genomic screen of autism: evidence for a multilocus etiology. *Am J Genet* 1999; 65:493-507.
10. **Szatmari P, Jones MB, Zwaigenbaun L, McLean JE.** Genetics of autism: overview and new directions. *J Autism Dev Disord* 1998; 28:351-368.
11. **Juul-Dam N, Townsend J, Courchesne E.** Prenatal, perinatal and neonatal factors in autism, pervasive developmental disorder not otherwise specified and the general population. *Pediatrics* 2001; 107:E63.
12. **Feinstein C, Reiss AL.** Autism: the point of view from X fragile studies. *J Autism Dev Disord* 1998; 28:393-405.
13. **Olsson B, Rett A.** Autism and Rett syndrome: behavioural investigations and differential diagnosis. *Dev Med Child Neurol* 1987; 29:429-441.
14. **Smalley SL, Tanguay PE, Smith M, Gutierrez G.** Autism and tuberous sclerosis. *J Autism Dev Disord* 1992; 22:339-355.
15. **Gadia CA, Tuchman RF.** Management of children with autism spectrum disorders. *Rev Neurol* 2003; 36(2):166-173.
16. **Barrett S, Beck JC, Bernier R, Bisson E, Braun TA, Casavant TL, Childress D, Folstein SE, Garcia M, Gardiner MB, Gilmans S, Haines JL, Hopkins K, Landa R, Meyer NH, Mullane JA, Nishimura DY, Palmer P, Piven J, Purdy J, Santangelo SL, Searby O, Sheffield J, Singleton J, Slager S.** *Am J Med Genet* 1999; 88:609-615.
17. **International Molecular Genetics Study of Autism Consortium (IMGSAC).** Further characterization of the autism susceptibility locus AUTS1 on chromosome 7q. *Hum Mol Genet* 2001; 10:973-982.

18. Yonan AL, Alarcon M, Cheng R, Magnusson PK, Spence SJ, Palmer AA, Grunn A, Juo SH, Terwilliger JD, Liu J, Canton RM, Geschwind DH, Gilliam TC. A genome wide screen of 345 families for autism-susceptibility loci. *Am J Hum Genet* 2003; 73:886-897.
19. Hutcheson HB, Olson LM, Bradford Y, Folstein SE, Santangelo SL, Sutcliffe JS, Haines JL. Examination of *NRCAM*, *LRRN3*, *KIAA0716*, and *LAMB1* as autism candidate genes. *BMC Med Genet* 2004; 5:12.
20. Sykes N, Lamb J. Autism: the quest for the genes. *Expert Rev Mol Med* 2007; 9(24):1-15.
21. Jamain S, Betancur C, Quach H, Philippe A, Fellous M, Giros B, Gillberg C, Leboyer M, Bourgeron T. Linkage and association of the glutamate receptor 6 gene with autism. *Mol Psychiatry* 2002; 7:302-310.
22. Fatemi SH, Halt AR, Stary JM, Kanodia R, Schulz SC, Realmuto GR. Glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa proteins are reduced in autistic parietal and cerebellar cortices. *Biol Psychiatry* 2002; 52(8):805-810.
23. Segurado R, Conroy J, Meally E, Fitzgerald M, Gill M, Gallagher L. Confirmation of association between autism and the mitochondrial aspartate/glutamate carrier *SLC25A12* gene on chromosome 2q31. *Am J Psychiatry* 2005; 162(11):2182-2184.
24. Persico AM, D'Agruma L, Maiorano N, Totaro A, Militerni R, Bravaccio C, Wassink TH, Schneider C, Melmed R, Trillo S, Montecchi F, Palermo M, Pascucci T, Puglisi-Allegrast, Reichett KL, Conciatori M, Marino R, Quatrocchi CC, Baldi A, Zelante L, Gasparini P, Keller F, Collaborative Linkage study of Autism. Reelin gene alleles and haplotypes as a factor predisposing to autistic disorder. *Mol Psychiatry*. 2001; 6:150-159.
25. Jamain S, Quach H, Betancur C, Rastam M, Colineaux C, Gillberg IC, Soderstrom H, Giros B, Leboyer M, Gillberg C, Bourgeron T. Paris Autism Research International Sibpair Study: Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins *NLGN3* and *NLGN4* are associated with autism. *Nature Genet* 2003; 34:27-29.
26. Cline H. Synaptogenesis: a balancing act between excitation and inhibition. *Curr Biol* 2005; 15(6):R203-5.
27. Cook EH Jr, Courchesne RY, Cox NJ, Lord C, Gonen D, Guter SJ, Lincoln A, Nix K, Haas R, Leventhal BL, Courchesne E. Linkage-disequilibrium mapping of autistic disorder, with 15q11-13 markers. *Am J Hum Genet* 1998; 62:1077-1083.
28. Buxbaum JD, Silverman JM, Smith CJ, Greenberg DA, Kilifarski M, Reichert J, Cook EH Jr, Fang Y, Song CY, Vitale R. Association between a *GABRB3* polymorphism and autism. *Mol Psychiatry* 2002; 7:311-316.
29. Campbell DB, Sutcliffe JS, Ebert PJ, Militerni R, Bravaccio C, Trillo S, Elia M, Schneider C, Melmed R, Sacco R, Persico AM, Levitt P. A genetic variant that disrupts *MET* transcription is associated with autism. *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103:16834-16839.
30. Durand CM, Betancur C, Boeckers TM, Bockmann J, Chaste P, Fauchereau F, Nygren G, Rastam M, Gillberg IC, Anckarsater H, Sponheim E, Goubran-Botros H, Delorme R, Chabane N, Mouren-Sinconi MC, de Mas P, Bieth E, Roge B, Heron D, Burglen L, Gillberg C, Leboyer M, Bourgeron T. Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein *SHANK3* are associated with autism spectrum disorders. *Nature Genet* 2007; 39: 25-27.
31. Kumar RA, KaraMohamed S, Sudi J, Conrad DF, Brune C, Badner JA, Gilliam TC, Nowak NJ, Cook EH Jr, Dobyns WB, Christian SL. Recurrent 16p11.2 microdeletions in autism. *Hum Mol Genet* 2008; 17(4):628-638.
32. Szatmari P, Paterson AD, Zwaigenbaum L, Roberts W, Brian J, Liu XQ, Vincent JB, Skaug JL, Thompson AP, Senman L, Feuk L, Qian C, Bryson SE, Jones MB, Marshall CR, Scherer SW, Veland VJ, Autism Genome Consortium. Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. *Nat Genet* 2007; 39(3):319-328.

33. **Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D, Troge J, Lese-Martin C, Walsh T, Yamrom B, Yoon S, Krasnitz A, Kendall J, Leotta A, Pai D, Zhang R, Lee YH, Hicks J, Spina SJ, Lee AT, Puura K, Lentomaki T, Ledbetter D, Grejersen PK, Bregman J, Sutcliffe JS, Jobanputra V, Chung W, Warburton D, King MC, Skuse D, Geschwind DH, Gillian TC, Ye K, Wigler M.** Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science* 2007; 316(5823).
34. **Solís-Áñez E, Delgado W, Hernández ML.** Autismo, cromosoma 15 y la hipótesis de disfunción GABAérgica. Revisión. *Invest Clin* 2007; 48(4):529-541.
35. **Hjiej H, Doyen C, Couprie C, Kaye K, Contejean Y.** Substitutive and dietetic approaches in childhood autistic disorder: interests and limits. *Encephale* 2008; 34(5): 496-503.
36. **Stubbs EG, Crawford ML.** Depressed lymphocyte responsiveness in autistic children. *J Autism Child Schizophr* 1977; 7(1):49-55.
37. **Molloy CA, Morrow AL, Meinzen-Derr J, Schleifer K, Dienger K, Manning-Courtney P, Altaye M, Wills-Karp M.** Elevated cytokine levels in children with autism spectrum disorder. *J Neuroimmunol* 2006; 172(1-2):198-205.
38. **Croonenberghs J, Wauters A, Devreese K, Verkerk R, Scharpe S, Bosmans E, Egged B, Deboutte D, Maes M.** Increased serum albumin, gamma globulin, immunoglobulin IgG, and IgG2 and IgG4 in autism. *Psychol Med* 2002; 32:1457-1463.
39. **Jyonouchi H, Sun S, Le H.** Proinflammatory and regulatory cytokine production associated with innate and adaptive immune responses in children with autism spectrum disorders and developmental regression. *J Neuroimmunol* 2001; 120:170-179.
40. **Gupta S, Aggarwal S, Rashanravan B, Lee T.** Th1- and Th2-like cytokines in CD4+ and CD8+ T cells in autism. *J Neuroimmunol* 1998; 85:106-109.
41. **Connolly AM, Chez MG, Pestronk A, Arnold ST, Mehta S, Deuel RK.** Serum autoantibodies to brain in Landau-Kleffner variant, autism, and other neurologic disorders. *J Pediatr* 1999; 134:607-613.
42. **Singh VK, Warren R, Averett R, Ghaziuddin M.** Circulating autoantibodies to neuronal and glial filament proteins in autism. *Pediatr Neurol* 1997; 17:88-90.
43. **Comi AM, Zimmerman AW, Frye VH, Law PA, Peeden JN.** Familial clustering of autoimmune disorders and evaluation of medical risk factors in autism. *J Child Neurol* 1999; 14:388-394.
44. **Sweeten TL, Bowyer SL, Posey DJ, Halberstadt GM, McDougle CJ.** Increased prevalence of familial autoimmunity in probands with pervasive developmental disorders. *Pediatrics* 2003; 112:e420.
45. **Torres AR, Maciulis A, Stubbs EG, Cutler A, Odell D.** The transmission disequilibrium test suggests that HLA-DR4 and DR13 are linked to autism spectrum disorder. *Hum Immunol* 2002; 63(4):311-316.
46. **Warren RP, Singh VK, Averett RE, Odell JD, Maciulis A, Burger RA, Daniels WW.** Immunogenetic studies in autism and related disorders. *Mol Chem Neuropathol* 1996; 28:77-81.
47. **Abbas AK, Murphy KM, Sher A.** Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996; 383:787-793.
48. **Klein J, Sato A.** The HLA System. First of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343(1): 702-709.
49. **Torres AR, Sweeten TL, Cutler A, Bedke BJ, Fillmore M, Stubbs EG, Odell D.** The association and linkage of the HLA-A2 class I allele with autism. *Hum Immunol* 2006; 67(4-5):346-351.
50. **Nakatani N, Hattori E, Ohnishi T, Dean B, Iwayama Y, Matsumoto I, Kato T, Osumi N, Higuchi T, Niwa S, Yoshikawa T.** Genome-wide expression analysis detects eight genes with robust alterations specific to bipolar I disorder: relevance to neuronal network perturbation. *Hum Mol Genet* 2006; 15(12):1949-1962.
51. **Jorm AF, Eastaer S.** Assessing candidate genes as risk factors for mental disorders: the value of population-based epidemiological studies. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2000; 35(1):1-4.

52. Ferrante P, Saresella M, Guerini FR, Marzorati M, Musetti MC, Cazzullo AG. Significant association of HLA A2-DR11 with CD4 naive decrease in autistic children. *Biomed Pharmacother* 2003; 57(8): 372-374.
53. Odell D, Maciulis A, Cutler A, Warren L, McCahon W, Coon H, Stubbs G, Henley K, Torres A. Confirmation of the association of the C4B null allele in autism. *Hum Immunol* 2005; 66:140-145.
54. Cao K, Hollenbach J, Xuejiang S, Wenxia S, Chopek M, Fernández-Viña MA. Analysis of the frequencies of HLA-A, B, and C alleles and haplotypes in the five major ethnic groups of the United States reveals high levels of diversity in these loci and contrasting distribution patterns in these populations. *Hum Immunol* 2001; 62:1009.
55. Mori M, Beatty PG, Graves M, Boucher KM, Milford EG. HLA gene and haplotype frequencies in the North American population. *Transplantation* 1997; 64:1017-1027.
56. Herbert MR, Russo JP, Yang S, Roohi J, Blaxill M, Kahler SG, Cremer L, Hatchwell E. Autism and environmental genomics. *Neurotoxicology* 2006; 27(5): 671-684.
57. Posthuma D, Luciano M, De Geus E, Wright M, Slagboom E, Montgomery G, Boomsma D, Martin N. A Genomewide scan for intelligence identifies quantitative trait loci on 2q and 6p. *Am J Hum Genet* 2005; 77:318-326.
58. Hansen HE, Eriksen B. HLA-GLO linkage analysis in 57 informative families. *Hum Hered* 1979; 29(6):355-360.
59. Junaid MA, Kowal D, Barua M, Pullarkat PS, Sklower-Brooks S, Pullarkat RK. Proteomic studies identified a single nucleotide polymorphism in glyoxalase I as autism susceptibility factor. *Am J Med Genet* 2004; 131A:11-17.
60. Auranen M, Vanhala R, Varilo T, Ayers K, Kempas E, Ylisaukko-Oja T, Sinsheimer JS, Peltonen L, Jarvela I. A genomewide screen for autism-spectrum disorders: evidence for a major susceptibility locus on chromosome 3q25-27. *Am J Hum Genet* 2002; 71:777-790.
61. Shao Y, Wolpert CM, Raiford KL, Menold MM, Donnelly SL, Ravan SA, Bass MP, McClain C, von Wendt L, Vance JM, Abramson RH, Wright HH, Ashley-Koch A, Gilbert JR, DeLong RG, Cuccaro ML, Pericak-Vance MA. Genomic screen and follow-up analysis for autistic disorder. *Am J Med Genet* 2002; 114: 99-105.
62. Minshew N, Williams D. The neurobiology of autism. *Arch Neurol* 2007; 64(7):945-950.
63. Patterson PH. Maternal infection: window on neuroimmune interactions in fetal brain development and mental illness. *Curr Opin Neurobiol* 2002; 12(1):115-118.
64. Muller N, Riedel M, Ackenheil M, Schwarz MJ. The role of immune function in schizophrenia: an overview. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249(4):62-68.
65. Nawa H, Takahashi M, Patterson PH. Cytokine and growth factor involvement in schizophrenia - support for the developmental model. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 594-603.
66. Gadiant RA, Patterson PH. Leukemia inhibitory factor, interleukin 6 and other cytokines using the GP130 transducing receptor: roles in inflammation and injury. *Stem Cells* 1999; 17:127-137.
67. Wright P, Nimgaonkar VL, Donaldson PT, Murray RM. Schizophrenia and HLA: a review. *Schizophr Res* 2001; 47(1):1-12.
68. Haider MZ, Zahid MA. Human leukocyte antigen-DQB1 alleles are not associated with schizophrenia in Kuwaiti Arabs. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 58(3):236-239.
69. Lopes-Machado EZ, Duarte FAM. Localization of genes modulating the predisposition to schizophrenia: a revision. *Genet Mol Biol* 2000; 23(3):549-556.
70. Ucok A, Akar U, Polat A, Yazici O. Human leukocyte antigen alleles in patients with bipolar disorder in Turkey. *Eur Psychiatry* 2005; 20(1):83.
71. Ido A, Numata M, Kodama M, Tsubouchi H. Mucosal repair and growth factors: recombinant human hepatocyte growth factor as an innovative therapy for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2005; 40(10):925-931.

-
72. Okunishi K, Dohi M, Nakagome K, Tanaka R, Mizuno S, Matsumoto K, Miyazaki J, Nakamura T, Yamamoto K. A novel role of hepatocyte growth factor as an immune regulator through suppressing dendritic cell function. *J Immunol* 2005; 175(7):4745-4753.
73. Solís-Áñez E, Delgado-Luengo W, Borjas-Fuentes L, Zabala W, Arráiz N, Pineda L, Portillo M, González-Ferrer S, Chapín JA, Peña J, Montiel C, Morales A, Rojas-Atencio A, Cañizales J, González R, Miranda L, Abreu N y Delgado J. Análisis molecular del gen GABRB3 en pacientes con autismo: Estudio exploratorio. *Invest Clin* 2007; 48(2):225-242.
74. Ashwood P, Wills S, Van de Water. The immune response in autism: a new frontier. *J Leuk Biol* 2006; 80(1):1-15.