

Neuroinmunología del autismo

Lizet Yadira Rosales-Rivera¹, Sandra Fabiola Velasco-Ramírez², Ana Cristina Ramírez-Anguiano², María Judith Sánchez-Peña², Luis Javier González-Ortíz², Oscar Kurt Bitzer-Quintero³

RESUMEN

El autismo es un grupo de trastornos caracterizados por déficit de desarrollo, grave, permanente y profundo; en el cual se ve afectada directamente la interacción social, comunicación, planificación, imaginación y reciprocidad emocional. Dentro de los mecanismos involucrados para su desarrollo se ha propuesto el deterioro y/o disfunción de los sistemas de neurotransmisión. Se estima que la cuarta parte de pacientes con autismo padecen de ataques epilépticos. Previamente hemos descrito el impacto que tiene el sistema inmune durante las convulsiones; en el autismo se han mostrado alteraciones, con una desregulación en algunas citocinas proinflamatorias y participación de diferentes células del sistema inmune, tanto del sistema nervioso, como de la periferia. Además existen otros mecanismos como factores genéticos que participan en el podado de las sinapsis durante el desarrollo neurológico; sin embargo, aún se desconoce de qué manera interactúan estos factores en el autismo.

Palabras clave: autismo, neuroinmunología, inmunidad, citocinas.

Autism the neuroinmology

ABSTRACT

Autism is a group of disorders characterized by developmental deficits, severe, permanent and profound; in which directly affected the social interaction, communication, planning, imagination and emotional reciprocity. Among the mechanisms involved in its development has been proposed to be impaired and/or dysfunction of neurotransmitter systems. It is estimated that a quarter of patients with autism also suffer from seizures, previously we described the impact of the immune system during seizures; also in autism have shown alterations in both innate and adaptive immunity; there is a deregulation in some proinflammatory cytokines (IL-6, TGF- β , MIF and IL-17); involvement of different immune cells in both the nervous system and the periphery (microglia, astrocytes, NK cells and T lymphocytes). In addition the immune system, other mechanisms seem to be involved in this pathology, as some genetic factors involved in synaptic pruning during neurodevelopmental however, is still unknown how these factors for the development of autism interact.

Key words: autisms, neuroimmunology, immunity, cytokines.

El autismo representa un espectro de trastornos caracterizados por déficit de desarrollo, grave, permanente y profundo, con deterioro en interacciones sociales, déficit de comunicación verbal y no verbal, y un limitado interés en el medio ambiente que les rodea, asociado con comportamientos estereotipados y repetitivos^{1,2}.

El ASD involucra un grupo heterogéneo y comple-

jo de condiciones patológicas, incluido autismo estricto, atípico, síndrome de Rett, Asperger y otros desórdenes de desarrollo semejantes al autismo no específicos; caracterizados por deterioro en las interacciones sociales, déficits de comunicación verbal y no verbal, limitado por interés en el medio ambiente que les rodea, asociado con comportamientos estereotipados y repetitivos^{1,2}.

Se le conoce con las siglas "ASD" (por sus siglas

en inglés de “autism spectrum disorders”)^{1,3}, en él se afecta directamente la interacción social, comunicación, planificación, imaginación y reciprocidad emocional^{1,4}.

Autismo y neurotransmisores

En los seres humanos y animales los mecanismos de motivación social se encuentran mediados, en parte, por la señalización a través de neuropéptidos, como la oxitocina (OXT), a través de sus interacciones con dopamina (DA). Además de la señalización vía OXT, mecanismos de opioides endógenos, dopaminérgicos, cannabinoides, colinérgicos y glutamatérgicos juegan un papel importante en la mediación de comportamientos sociales afiliativos, incluyendo aspectos de recompensa en juegos sociales⁵.

Los sujetos con ASD presentan anomalías en el circuito orbitofrontal-estriado-amígdala; en particular en respuesta a estímulos sociales, reconocimiento facial, aprobación y rechazo social. Se ha sugerido que en estos pacientes se interrumpe, en etapas muy tempranas, la regulación normal de OXT, lo cual interviene en la disfunción de los mecanismos de recompensa social; esto impide una precisa asociación entre estímulos sociales y valores motivacionales^{5,6}.

Se ha propuesto que existe deterioro y/o disfunción en los sistemas de neurotransmisión en individuos autistas^{2,7}; por ejemplo, existe evidencia que sugiere un deterioro en la transmisión GABAérgica que contribuye al desarrollo de ASD; ácido gamma-aminobutírico (GABA) es el mayor neurotransmisor inhibitorio en la adultez, mientras que en el cerebro GABA actúa como un neurotransmisor inhibitorio, durante el periodo embrionario y perinatal este neurotransmisor despolariza a ciertos grupos celulares y dispara el flujo de calcio (Ca^{2+}). Considerando actividades multifacéticas del GABA durante el desarrollo no es de sorprender que se presente un desbalance en la señalización GABAérgica que puede resultar en el procesamiento aberrante de información y aparición de desórdenes de neurodesarrollo en ASD².

Por otro lado, el glutamato (GLU) es importante neurotransmisor que se encarga de mediar la transmisión excitatoria en los mamíferos, vía receptores AMPA y kainato⁷. Como se ha mencionado con antelación, la alteración en el balance entre excitación e inhibición se ha propuesto como uno de los mecanismos de enfermedad en ASD; así como, un factor de comorbilidad entre ASD, epilepsia y transmisión sináptica glutamatérgica a través de AMPA provee el polo excitatorio para este balance; una reducción en la densidad de receptores AMPA se ha asociado directamente con ASD en pacientes humanos⁷.

Factores genéticos

El ASD está considerado como desorden de neurodesarrollo con mayor grado de heredabilidad; los factores genéticos se encuentran presentes hasta en un 80% de los casos de autismo y ya que es un grupo o espectro de desórdenes, quizás en muchos de los casos actúan diferentes genes en combinación, en diversos individuos. Los genes interactúan con factores epigenéticos, que pueden tener influencia sobre la migración neuronal, rutas axonales, desarrollo de dendritas, sinaptogénesis y *podado* sináptico. Todo esto en conjunto contribuye a alterar la conectividad neuronal y procesamiento de información².

En ASD los genes candidatos que codifican para proteínas directamente involucradas en transmisión glutamatérgica no son comunes, aunque se ha identificado el gen de la subunidad GluR6 del receptor a kainato como un fuerte candidato. Los ratones sin GluR6 muestran susceptibilidad reducida a sufrir convulsiones y presentan un menor grado de ansiedad; lo que puede indicar un papel importante de esta sub-unidad en la comorbilidad de síntomas en ASD, como ansiedad o epilepsia. Otro de los genes fuertemente involucrados en ASD es el gen FMR1, que codifica para la proteína-1 de retardo mental en la enfermedad de X-frágil, en la que se observa discapacidad intelectual y social importantes^{2,7}. En el caso de presentarse anomalías en GluR6 y en FMR1 la consecuencia directa son alteraciones en el receptor a glutamato e interrupción de la transmisión sináptica en pacientes con ASD⁷.

Podado de las sinapsis

Existe una serie de eventos de maduración cerebral que continúan durante la adolescencia y adultez, como es el caso del *podado* de las sinapsis, la arborización dendrítica y el incremento en mielinización; lo cual puede impactar sobre los mecanismos de

Recibido: 28 agosto 2014. Aceptado: 12 septiembre 2014

¹Instituto de Terapéutica Experimental y Clínica (INTEC), Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara (UDG). ²Departamento de Química, Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías (CUCEI), Universidad de Guadalajara (UDG). ³Laboratorio de Neuroinmunomodulación. División de Neurociencias. Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO), Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Correspondencia: Oscar Kurt Bitzer Quintero. Laboratorio de Neuroinmunomodulación, División Neurociencias. Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO IMSS). Sierra Mojada 800. Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco. E-mail: neuronim26@yahoo.com

conectividad corticales. Anormalidades en mecanismos de desarrollo cerebral en el autismo pueden resultar en alteraciones de la conectividad cortico-cortical; se ha postulado que en el autismo puede estar comprometido el proceso de podado de las sinapsis. Mientras que el podado normal ayuda a eliminar fallas en las conexiones, a coordinar y optimizar el funcionamiento neural, un compromiso en este proceso pudiera llevar a una falla sináptica o a provocar *sobre-conectividad* anatómica, lo cual conlleva a un incremento o disminución en eficiencia de la comunicación entre regiones corticales^{8,10}.

La conectividad usualmente se presenta a nivel de neuronas individuales, pero el fenómeno de comunicación entre centros corticales se puede ver afectado de manera importante por el grado de mielinización de axones. La vaina de mielina alrededor de los axones incrementa la velocidad de transmisión en un factor de 10 o más; por lo tanto, la mielinización y su distribución tienen una clara relación con capacidades de comunicación cortical; incluyendo capacidad de sincronizar información. Se han reportado anomalías volumétricas en la sustancia blanca de pacientes con autismo, donde se presenta alargamiento en algunas áreas y pérdida de volumen en otras, además de un incremento significativo en el tamaño del cerebro de niños pequeños, en particular de los lóbulos frontales; este *sobrecrecimiento* en la materia blanca es seguido por un volumen reducido de materia blanca en la adolescencia y adultez en comparación a sujetos normales^{6,8,11,12}.

Autismo y sistema inmune

En sujetos con ASD se han descrito alteraciones en la inmunidad innata y en la adaptativa. Las respuestas anormales de inmunidad innata incluyen la activación de células NK y respuesta incrementada de la unión de monocitos a través de receptores tipo TOLL; por otro lado, se ha reportado un número elevado de respuestas anormales o alteradas de inmunidad adaptativa, como el aumento en la producción de TNF- α por los LT, disminución en la producción de IL-10, además de disminución en la producción de citocinas de perfil Th2. Se han descrito alteraciones en la activación de LT periféricos, cambios en los subtipos de linfocitos, disminución de respuestas proliferativas ante la estimulación por mitógenos, desbalance en niveles séricos de inmunoglobulinas y presencia de anticuerpos reactivos a proteínas de cerebro^{13,14}. Tomando en cuenta todos estos hallazgos es posible sugerir de manera importante que las alteraciones en la inmunidad adaptativa tienen un papel clave y significativo en niños con ASD¹⁴.

En la actualidad existe un creciente consenso entre investigadores sobre el papel inmunológico en

niños con ASD; las aberraciones del sistema inmune (SI) en ASD pueden vincularse con procesos de autoinmunidad, reactividad de anticuerpos para proteínas de SNC, con la potencial destrucción neuronal con inmunidad *difuncional* (defectos en diferentes subtipos celulares inmunes), lo que conlleva una inapropiada o inefectiva respuesta inmune ante el desafío de patógenos¹⁵.

El cerebro responde ante el daño activando de manera rápida y eficiente a las células de la glía, consideradas como parte de su SI¹⁶; la gliosis reactiva se refiere específicamente a la acumulación de células de la glía activadas y agrandadas (microglía y astrocitos) que aparecen inmediatamente después de un daño en SNC; la presencia de gliosis sugiere un proceso neuroinflamatorio y daño cerebral^{16,17}.

La evidencia sugiere que los niños con autismo sufren de un proceso inflamatorio constante en diferentes regiones cerebrales, el cual involucra activación de la microglía, lo cual habla de que el cerebro autista no sólo está “cableado” de una manera diferente, sino que también la neuroinflamación es parte de la patología del autismo¹⁶.

Vargas, *et al*, en el 2005, demostraron que había procesos neuroinflamatorios activos en la corteza cerebral, en la materia blanca y notablemente en el cerebelo de pacientes autistas, con una marcada activación de células de la microglía y de astrocitos. Estos autores reportan que el LCR muestra un perfil de citocinas proinflamatorias único. El patrón de proteínas encontrado sugiere que el propio SI del cerebro (no anomalías inmunes del exterior) y el proceso inflamatorio; son los que parece inician y mantienen mecanismos crónicos de disfunción en el SNC^{13,15,16,18}.

Las células de la microglía responden ante señales inmunes, tienen influencia sobre el medioambiente de SNC a través de la producción de citocinas proinflamatorias, además participan en la generación de radicales libres de oxígeno (ROS y nitrógeno RNS, por sus siglas en inglés) dentro del SNC. La potencial actividad proinflamatoria de la microglía en el ASD puede asociarse con la presencia de anticuerpos reactivos al cerebro en el SNC; la producción no-regulada de proteínas de complemento en ASD pudiera tener un efecto en los anticuerpos anticerebro, ya que la opsonización del complemento puede mediar la fagocitosis de neuronas por la misma microglía. Todos estos datos en conjunto sugieren que la función atípica y alterada de la microglía juega un papel clave en la generación de comportamientos repetitivos en el ASD¹³.

Una vez activada la microglía, libera óxido nítrico y anión superóxido como mecanismos para el ataque citotóxico. Las especies reactivas de oxígeno (ROS) y de nitrógeno (RNS), derivadas de la liberación del óxido

nítrico y del superóxido, pueden provocar daño celular local por reactividad con proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. Además de la producción de óxido nítrico, después de la activación microglial, se presenta una disminución importante en los niveles de glutatión (GSH) celular, lo que induce mayor daño oxidativo en el cerebro^{15,16}.

Los astrocitos también responden de manera energética a las señales de daño, se vuelven hipertróficos, proliferativos y sobre-regulan la expresión de la proteína glial fibrilar ácida (GFAP); además de generar una red importante de procesos gliales a todo lo largo del SNC y a nivel local, en el sitio de lesión¹⁶.

Autismo y citocinas

Análisis proteómicos indican que los niveles de las proteínas del plasma, como citocinas, quimiocinas, proteínas del complemento, moléculas de adhesión y factores de crecimiento; se encuentran alterados en el autismo. Se han reportado niveles aumentados de citocinas pro-inflamatorias (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12p40) así como del factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF) y de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) en pacientes con autismo. Los niveles elevados de estas citocinas en plasma se han asociado con pobre capacidad de comunicación, y deterioro en el comportamiento de interacciones sociales¹³. Los niveles plasmáticos de quimiocinas (CCL2 y CCL5) son más altos que lo normal en ASD, asociados también a la pérdida de habilidades de comportamiento social. Paralelamente a esto, se han documentado niveles disminuidos de la citocina anti-inflamatoria factor de crecimiento transformante-beta (TGF- β) en ASD, asociados a pérdida de las habilidades de comportamiento social^{13,18}.

Citocinas como TNF- α , IL-1 β y la familia de TGF- β , además de los miembros de la familia de ligando de gp130, se encuentran mediando efectos directos sobre la actividad neuronal, por ejemplo, TNF- α es liberado por una importante variedad de células durante un evento inflamatorio, pero además de su papel en la inflamación, es una molécula capaz de modular la proliferación neuronal, la muerte celular y juega un papel importante en el proceso de "podado" de sinapsis. Otras citocinas neuropoyéticas como IL-1 β e IL-6 también ejercen su efecto sobre la supervivencia neuronal, proliferación y formación de nuevas sinapsis y sobre procesos de diferenciación y migración celular en sistema nervioso¹³.

En el caso de un proceso neuroinflamatorio crónico, los efectos dañinos acumulativos generados por la activación de astrocitos y de células de la microglia contribuyen a la neuro-destrucción inicial. La evidencia

sugiere que el daño neural colateral puede involucrar la pérdida de conexiones sinápticas en el SNC; además, de que las células de la microglía reaccionan ante el daño neurotóxico y la interacción entre la microglía activada y los astrocitos, puede a su vez, inducir la liberación local de interleucina-6 (IL-6), la cual provoca reactividad astrocítica e induce neuroprotección^{16,19}. Por otro lado, se ha propuesto a la IL-6 como una citocina clave responsable de precipitar efectos patológicos observados en desórdenes como síndrome de respuesta inmune fetal (FIRS) y ASD. Se han encontrado niveles incrementados de IL-6 en líquido amniótico de niños con FIRS; la expresión y función aberrante de esta misma citocina en desórdenes autoinmunes, algunos se asocian con ASD, con desórdenes de tipo neurológico como enfermedad de Alzheimer (AD)¹⁹. Una infección materna; así como, la exposición fetal a citocinas de la madre, principalmente IL-6, se ha postulado como un potencial *disparador* medioambiental que puede inducir el desarrollo de ASD. Sin embargo, aún no está claro si la IL-6, derivada o no de la madre, es suficiente para promover el desarrollo de ASD o si son también necesarios ciertos polimorfismos genéticos¹⁹.

La IL-6, junto con la IL-1, están involucradas en la regulación del *sickness behavior*, un cambio adaptativo de comportamientos acompañado de un importante proceso inflamatorio que se caracteriza por letargia, depresión, pérdida del apetito, estados de ansiedad, deterioro en la habilidad para enfocarse en una tarea y aislamiento social. Aunado a esto, se ha demostrado que la IL-2 y la IL-4 parecen tener influencia sobre comportamientos de tipo repetitivo y sobre procesos cognoscitivos. El tratamiento con IL-2 provoca aumento en el *comportamiento de escalada*; así como, un repetitivo característico de sujetos con ASD. Los ratones *Knock-out* (KO) para IL-4 muestran deterioro cognoscitivo, quizás por pérdida de función de células T en el SNC en los individuos con ASD¹³.

El TGF- β se encuentra alterado en pacientes con ASD; esta citocina participa en diversos aspectos del desarrollo, migración celular, apoptosis, y regulación tanto del SI, como del SNC. En contraste con los bajos niveles encontrados en sangre periférica, en cerebros *pos mortem* y en LCR se han observado niveles elevados de TGF- β en pacientes con ASD, al compararlos con los sujetos control²⁰⁻²³.

Otra de las citocinas relacionadas con el ASD es el factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF)^{21,24}, este es un regulador inmune pro-inflamatorio que se expresa de manera constitutiva en el tejido cerebral y tiene una influencia importante sobre sistemas neurales y endócrinos. Se han asociado al menos dos polimorfismos en la región promotora de MIF en pacien-

tes autistas; adicionalmente, los niveles plasmáticos de MIF se encuentran elevados en individuos autistas, en comparación con sujetos control; los individuos con autismo y niveles elevados de MIF plasmático presentan alteraciones más severas en la mayoría de los signos y síntomas relacionados con alteraciones del comportamiento social²⁰.

La IL-17A es una citocina pro-inflamatoria producida por diferentes células inmunes humanas, entre las que se incluyen linfocitos Th17, neutrófilos y células mononucleares de sangre periférica²³. En pacientes con autismo severo se han reportado niveles significativamente más altos de IL-17A (67.9%) que en pacientes que presentan autismo moderado a leve (17.6%); esto sugiere que los niveles de esta citocina están ligados con el grado de severidad del autismo, lo que no está claro es si el incremento en los niveles séricos de IL-17A es una mera consecuencia del autismo o si esta citocina tiene un papel patogénico en el curso de la enfermedad²³.

Citocinas y neurotransmisores

Anormalidades en varios sistemas de neurotransmisión pueden estar implicados en el desarrollo de autismo; además, se encuentran involucrados en procesos de tolerancia inmunológica. La 5-HT ejerce un efecto supresor o proliferativo sobre linfocitos T (LT), dependiendo de su concentración; además del efecto inmunomodulador ejercido por el péptido intestinal vasoactivo sobre este mismo grupo celular en el ASD^{15,25}.

En al menos un tercio de los niños con autismo se observa un incremento importante en los niveles de 5-HT en las plaquetas, además de que se han detectado auto-anticuerpos dirigidos hacia receptores a 5-HT en pacientes autistas, comparados con sujetos sanos, sugiriendo que una respuesta inmune anormal puede estar involucrada en la regulación serotoninérgica. Aunado a esto, las enzimas que controlan la conversión de triptófano (TRP) a 5-HT o a la formación de derivados kinurínicos se encuentran bajo el control de citocinas como el interferón-gamma (IFN- γ) y la Interleucina-1 beta (IL-1 β)^{15,25-27}.

CONCLUSIONES

A pesar de que la patología del ASD permanece poco clara, existe evidencia importante de que los síntomas están íntimamente relacionados con disfunción inmune. Muchas de las proteínas inmunes dentro del sistema nervioso funcionan como mediadores del neurodesarrollo normal.

Colectivamente estos hallazgos sugieren que las citocinas son necesarias para el desarrollo neuronal

normal y están involucradas en procesos de comportamiento; y que cualquier perturbación en la red de citocinas puede tener impacto sobre neurodesarrollo. Las asociaciones entre el deterioro de comportamiento en autistas y el incremento en los niveles de citocinas amplían el campo de investigación en el que estas proteínas pueden ser manipuladas en beneficio de tratar de mejorar los procesos de comportamiento en sujetos con ASD.

REFERENCIAS

- Holt R, Monaco AP. Links between genetics and pathophysiology in the autism spectrum disorders. *EMBO Mol Med* 2011;3(8):438-50.
- Pizzarelli R, Cherubini E. Alterations of GABAergic signaling in autism spectrum disorders. *Neural Plast* 2011;2011:297153.
- Fassio A, Patry L, Congia S, Onofri F, Piton A, Gauthier J, et al. SYN1 loss-of-function mutations in autism and partial epilepsy cause impaired synaptic function. *Hum Mol Genet* 2011;20(12):2297-307.
- Lord C. Autism: from research to practice. *Am Psychol* 2010;65(8):815-26.
- Chevallier C, Kohis G, Trolani V, Brodtkin ES, Schultz RT. The social motivation theory of autism. *Trends Cogn Sci* 2012;16(4):231-9.
- Chaste P, Leboyer M. Autism risk factors: genes, environment and gene-environment interactions. *Dialogues Clin Neurosci* 2012;14(3):281-92.
- Carlson GC. Glutamate receptor dysfunction and drug targets across models of autism spectrum disorders. *Pharmacol Biochem Behav* 2012;100(4):850-4.
- Just MA, Keller TA, Malave VL, Kana RK, Varma S. Autism as a neural systems disorder: a theory of frontal-posterior underconnectivity. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36(4):1292-313.
- Evans B. How autism became autism: the radical transformation of a central concept of child development in Britain. *Hist Human Sci* 2013;26(3):3-31.
- Lord C, Jones RM. Annual research review: re-thinking the classification of autism spectrum disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 2012;53(5):490-509.
- Rodriguez JI, Kern JK. Evidence of microglial activation in autism and its possible role in brain underconnectivity. *Neuron Glia Biol* 2011;7(2-4):205-13.
- Torres AR. Is fever suppression involved in the etiology of autism and neurodevelopmental disorders? *BMC Pediatr* 2003;3:9.
- Onore Ch, Carega M, Ashwood P. The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. *Brain Behav Immun* 2012;26(3):383-92.
- Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Pessah IN, Van Der Water J. Altered T cell responses in children with autism. *Brain Behav Immun* 2011;25(5):840-9.
- Ashwood P, Van Der Water JA. A review of autism and the immune response. *Clin Dev Immunol* 2004;11(2):165-74.
- Kern JK, Geier DA, Audhya T, King PG, Skyes LK, Geier MR. Evidence of parallels between mercury intoxication and the brain pathology in autism. *Ac Neurobiol Exp (Wars)* 2012;72(2):113-53.
- Theoharides TC, Asadi S, Patel AB. Focal brain inflammation and autism. *J Neuroinflammation* 2013;10:46.
- Ashwood P, Wills S, Van Der Water J. The immune response in

- autism: a new frontier for autism research. *J Leukoc Biol* 2006; 80(1):1-15.
19. Parker-Athill EC, Tan J. Maternal immune-activation and autism spectrum disorder: interleukin-6 signaling as a key mechanistic pathway. *Neurosignals* 2010;18(2):113-28.
 20. Goines P, Van Der Water J. The immune system role in the Biology of Autism. *Curr Opin Neurol* 2010;23(2):111-7.
 21. Shaashua L, Sominsky L, Levy B, Sorski L, Reznick M, Page GG, et al. *In vivo* supression of plasma IL-12 levels by acute and chronic stress paradigms; potential mediating mechanisms and sex differences. *Brain Behav Immun* 2012; 26(6):996-1005.
 22. Davis NO, Kollins SH. Treatment of co-occurring attention deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Neurotherapeutics* 2012;9(3):518-30.
 23. Al-Ayadhi LY, Mostafa GA. Elevated serum levels of interleukin-17 in children with autism. *J Neuroinflammation* 2012;9:158.
 24. Diano S, Horvath TL. Anticonvulsant effects of leptin in epilepsy. *J Clin Invest* 2008;118(1):26-8.
 25. Harvey J. Leptin: a multifaceted hormone in the central nervous system. *Mol Neurobiol* 2003;28(3):245-58.
 26. Pessah IN, Seegal RF, Lein PJ, LaSalle J, Yee BK, Van Der, et al. Immunologic and neurodevelopmental susceptibilities of autism. *Neurotoxicol* 2008;29(3):532-45.
 27. Angelidou A, Asadi S, Alysandratos KD, Karagkouni A, Kourembanas S, Theoharides TC. Perinatal stress, brain inflammation and risk of autism-review and proposal. *BMC Pediatr* 2012;12:89.

ARTÍCULO SIN CONFLICTO
DE INTERÉS
