
ARTÍCULO DE REVISIÓN

Genética y Discapacidad Intelectual. Revisión.

Genetics and Intellectual Disability. A review

María Amanda Licea Rodríguez,^I Noel Taboada Lugo,^{II} Roberto Lardoeyt Ferrer,^{III} Milaydes Lardoeyt Ferrer.^{IV}

Resumen

Las discapacidades intelectuales son un grupo de trastornos cognitivos, con una significativa tasa de prevalencia a nivel mundial. Sus causas son muy heterogéneas y complejas. Las causas genéticas pueden ser clasificadas en anomalías cromosómicas, trastornos de un único gen, o multifactoriales. El estudio genético de esta discapacidad es uno de los campos más complejos de la Genética Médica, debido a su alta heterogeneidad clínica y genética, a la gran complejidad de las bases genéticas, y el pequeño número de individuos con la misma etiología, aunque la incidencia general de discapacidad intelectual es alta. Mientras que las enfermedades asociadas con el retraso mental son diversas, un número importante están relacionadas con alteraciones en los mecanismos epigenéticos. El objetivo de esta revisión es dar una visión actualizada de las causas genéticas de la discapacidad intelectual.

Palabras clave: Retraso mental, discapacidad intelectual, retraso mental/causas genéticas, alteraciones cromosómicas, retraso mental ligado al X, epigenética.

Abstract

Mental retardation is a group of cognitive disorders with a significant worldwide prevalence rate being highly heterogeneous and complex. Genetic causes can be classified as chromosomal abnormalities, single gene disorders, or multifactorial. The genetic study of this disability is one of the most complex fields of medical genetics due to its high clinical and genetic heterogeneity, to the great complexity of the genetic basis, and the small number of individuals with the same etiology, although the overall incidence of mental retardation is high. While the diseases associated with mental retardation are diverse, a significant number are linked with disruptions in epigenetic mechanisms. The goal of this review is to give an updated view of the genetic causes of mental retardation.

Keywords: Mental retardation, intellectual disability, mental retardation/genetic causes, chromosomal alterations, X-linked mental retardation, epigenetic factors.

Introducción

La Asociación Americana para la Discapacidad Intelectual y del Desarrollo (AAIDD, del inglés *American Association for Intellectual and Developmental Disability*) define al retraso mental (RM) como la discapacidad caracterizada por importantes limitaciones en el funcionamiento

intelectual y en la conducta adaptativa, que se expresa en destrezas conceptuales, sociales y de adecuación y que se presenta antes de los 18 años de edad, con una prevalencia de 2 % y 3 % y variaciones entre 1% y 10% según el tipo de población estudiada.¹⁻³

Encontrar la terminología más adecuada para definir este tipo de discapacidad ha sido particularmente

^I Doctor en Medicina. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Profesor Asistente. Centro Municipal de Genética Médica de Manzanillo, Provincia Granma. Cuba.

^{II} Doctor en Medicina. Máster en Atención Integral al niño. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor Asistente. Centro Provincial de Genética, Provincia Villa Clara. Cuba. E mail: noeltbd@yahoo.com

^{III} Doctor en Medicina. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor Titular. Centro Nacional de Genética Médica, Provincia La Habana. Cuba.

^{IV} Doctor en Medicina. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Profesor Instructor. Policlínico “30 de Noviembre”, Provincia Santiago de Cuba. Cuba.

difícil, ya que el término RM conlleva un importante estigma social y emocional. La AAIDD ha influido particularmente en los cambios de terminología, puesto que la mayoría de los profesionales que trabajan en este campo, se refieren en la actualidad al RM, como discapacidad intelectual.⁴

En los países desarrollados el RM representa la causa más frecuente de discapacidad severa en la infancia, y una de las principales razones de remisión a las consultas de Genética Clínica. Los cálculos publicados son de 0,3 a 0,5 % para los casos de RM moderados y severos, y de 1-3 % cuando se incluye el RM leve o ligero.³

Las causas del RM son muy heterogéneas. Las causas genéticas se pueden clasificar como alteraciones cromosómicas (aneuploidías, reordenamientos subteloméricos, o síndromes de microdelección o microduplicación), trastornos monogénicos o multifactoriales.

Atendiendo a las manifestaciones clínicas que se asocian al RM, éste se subdivide en dos categorías: RM sindrómico, donde el RM se asocia con otros rasgos dismórficos, radiológicos o metabólicos; y RM no sindrómico o inespecífico, que se asocia con el que el RM es el único rasgo evidente de la enfermedad.²

Más de 800 síndromes reconocidos que figuran en la Base de Datos en línea de la herencia mendeliana humana (OMIM del inglés *On line Mendelian Inheritance in Man*) están asociados a RM, lo que refleja avances en el diagnóstico clínico en este campo.³⁻⁵

Debido al desarrollo de las nuevas técnicas de alta resolución como la hibridación genómica comparada (CGH), ahora resulta posible detectar microdelecciones y microduplicaciones en todo el genoma, que podrían estar relacionadas con el RM.^{2,6}

Recientemente se ha desarrollado un método para realizar estudios cuantitativos, de secuencias determinadas del genoma. Se denomina MLPA (del inglés Multiplex Ligation Probe Amplification) y se basa en la amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR del inglés Polymerase Chain Reaction) de un grupo de sondas específicas. La técnica de MLPA representa un nuevo método para la detección de microdelecciones de hasta 45 secuencias de ácidos nucleicos en una sola reacción. Actualmente existe una MLPA que incluye los síndromes microdelecionales más comunes, como 1p36 y los síndromes Williams, Smith-Magenis, Miller-Dieker, DiGeorge, Prader-Willi, Angelman, Saethre-Chozen y Sotos.⁵

El estudio genético del RM constituye uno de los

campos más complejos de la Genética Médica, debido a la elevada heterogeneidad clínica y genética que presenta, a la gran complejidad de las bases genéticas, así como al escaso número de individuos con la misma etiología, a pesar de que la prevalencia global del RM sea elevada.²

El objetivo de esta revisión es ofrecer una visión actualizada de las bases genéticas del RM.

RM causado por alteraciones cromosómicas

Se calcula que un 10 % de las personas con RM presentan una alteración cromosómica identificable mediante un cariotipo.

Aparte de las ya conocidas aneuploidías más frecuentes, diagnosticables mediante técnicas de citogenética convencional, como las trisomías de los cromosomas 21, 13 o del 18, las alteraciones estructurales que dan lugar a deleciones y duplicaciones parciales constituyen una causa importante de RM sindrómico.

En los últimos años, y como resultado de los grandes avances tecnológicos, se ha puesto de manifiesto que las alteraciones cromosómicas crípticas, y, en particular, las anomalías subteloméricas o intersticiales son una causa significativa de RM idiopático. Se acepta que entre un 5-7 % de los casos de RM se deben a reordenamientos subteloméricos.

Normalmente, este tipo de alteraciones crípticas afecta a varios genes y son responsables de síndromes de genes contiguos. Se han descrito deleciones terminales de casi todos los cromosomas en pacientes con RM, y muchas de ellas son responsables de síndromes bien definidos como la deleción 4p asociada al síndrome Wolf-Hirschhorn, la deleción de 17p implicada en el síndrome Miller-Dieker o más recientemente la monosomía 1p36.²

Las características clínicas más habituales observadas en las deleciones subteloméricas corresponden a una historia familiar positiva, retraso del crecimiento de origen prenatal, alteraciones en el crecimiento posnatal, dos o más rasgos dismórficos faciales y uno o más defectos congénitos no faciales; la microcefalia es la anomalía más frecuente.

En los estudios de casos con RM idiopático que analizan las alteraciones subteloméricas y seleccionan a los pacientes teniendo en cuenta estos indicadores con una puntuación de tres o más, la frecuencia de reorganizaciones aumenta hasta el doble.

Un gran porcentaje de las anomalías subteloméricas, alrededor del 50 %, son heredadas. Entre ellas, la mayoría corresponde a cromosomas derivados de una traslocación equilibrada parental, en un grupo más

reducido se encuentran las deleciones/duplicaciones, y más raramente se observan traslocaciones aparentemente equilibradas.⁷⁻¹⁰

La deleción parcial de la banda cromosómica 2p25.3 (2pter) es una aberración citogenética rara vez descrita en pacientes con RM. Con el uso de microarreglos se han identificado deleciones en 2p25.3, de 0,37 a 3,13 megabases (Mb) de tamaño, en tres hermanos adultos y tres pacientes no relacionados entre sí.¹⁰ Todos los pacientes tenían RM, obesidad o sobrepeso y sin evidentes rasgos dismórficos faciales.

La combinación de los datos observados con los datos fenotípicos y genotípicos descritos en la literatura, permitió definir la mínima región de solapamiento que contenía un gen, el MYT1L, el cual es altamente transcrito en el cerebro de embriones de ratón, donde su expresión se limita a diferenciación postmitótica de las neuronas. La duplicación del gen MYT1L se había informado previamente en la Esquizofrenia, lo que indica que el gen es dosis-sensible y que las vías del neurodesarrollo compartidas pueden verse afectadas tanto en el RM como en la Esquizofrenia. Por último, la deleción de Myt1, otro miembro de la familia de factores de transcripción de la mielina implicados en la neurogénesis y similar a la MYT1L, ha sido recientemente descrita en el RM.¹¹

Los estudios que analizan el genoma global con técnicas de alta resolución en pacientes con RM idiopático, detectan que el porcentaje de anomalías es del 7-20 %, y son las intersticiales, más frecuentes que las subtelo méricas.⁶

Estos reordenamientos intersticiales crípticos que involucran menos de 3-5 Mb también están implicados en un gran número de síndromes que cursan con RM, como, por ejemplo: el síndrome DiGeorge (deleción de 22q11), el síndrome Williams-Beuren (deleción de 7q11.23) o el Smith-Magenis (deleción 17p11.2).²

En un estudio realizado en el año 2011 en Grecia, con pacientes diagnosticados con RM se identificó, mediante el uso de la tecnología CGH, el síndrome de microdeleción y microduplicación 17q21.31, demostrando una región crítica que involucra al menos seis genes, incluyendo el STH y el MAPT. El síndrome de microdeleción 17q21.31 tiene una incidencia de 1 en 16 000 nacimientos, mientras que la microduplicación 17q21.31 ha sido identificada solo en cinco pacientes. En general, el fenotipo asociado con la microduplicación 17q21.31 parece ser más leve que aquellos asociados con la microdeleción.¹²

En el RM idiopático, las alteraciones cromosómicas visibles al microscopio representan entre el 3 % y el 10% de los casos, indudablemente la proporción global

de dichas alteraciones es mucho más alta cuando se tienen en cuenta las anomalías submicroscópicas, y, aunque por el momento se desconoce, se podría alcanzar una frecuencia muy superior al 20 %.⁷

RM causado por alteraciones monogénicas ligadas al cromosoma X

Otro gran grupo de RM de causa genética es el que tiene su base en la alteración de un gen en concreto. Aunque en principio se asume que los genes relacionados con la función cognitiva se encuentran repartidos de manera ubicua por todo el genoma, el número de genes implicados en el RM localizados en el cromosoma X es mucho mayor que en cualquier otro segmento comparable de un cromosoma autosómico. Las mutaciones en genes ligados al cromosoma X representan, hasta el momento, la causa más común de RM de origen genético, y constituyen el 5 % del RM en general y el 30 % del RM en varones. De esta manera, se estima que 1,8 de cada 1.000 varones nacidos presenta un RM ligado al cromosoma X (RMLX).

Se han descrito 22 genes causantes de RMLX sindrómico y otros 20 genes responsables de RMLX no sindrómico. Dentro de los RM sindrómicos, la causa hereditaria más frecuente de discapacidad intelectual es el síndrome Frágil X.¹¹⁻¹⁵

Especialistas de la Universidad de Kansas, en Estados Unidos, estudiaron una familia con un aparente RMLX, donde se detectó en el caso índice, su madre y su medio hermano materno una deleción parcial en Xp21.3, involucrando al gen receptor accesorio de la interleukina 1 similar a la proteína 1 (IL1RAPL1, del inglés Interleukin 1 Receptor Accessory Protein-Like 1). Este gen está altamente expresado postnatalmente en el cerebro, específicamente en el hipocampo, lo que sugiere un papel especializado en la memoria y la capacidad de aprendizaje. Se concluyó que el RMLX causado por mutaciones del gen IL1RAPL1 origina un RMLX no sindrómico.¹⁶

La presencia de más de un miembro afectado dentro de una familia, permite la realización de estudios de ligamiento, seguido por el análisis mutacional de los genes con loci en el cromosoma X relacionados con el RM, localizados dentro de intervalos genéticos definidos, lo que representa una estrategia racional para identificar una causa genética de la enfermedad. Así, en una familia tunecina con tres miembros varones afectados por RM de ligero a severo, baja talla, cuerpo delgado y microcefalia, se estudió la enfermedad en un intervalo único que abarcó desde Xp21.1 a Xq21.33 (con un máximo puntaje LOD de

0,90). El subsecuente análisis de mutaciones de los genes situados en este intervalo permitió identificar una mutación en el gen PQBP1. Esta mutación se observó en todos los varones con RM en la referida familia, lo que junto con las observaciones existentes previamente, permitieron confirmar que las mutaciones en el gen PQBP1 deben ser pesquisadas en los varones que presenten RM, baja estatura, cuerpo delgado y microcefalia.¹⁷

Existen genes ligados al X con una relevancia especial, como el MECP2, cuya mutación origina la causa más frecuente de RM profundo en mujeres, el síndrome Rett. Este trastorno afecta a 1 de cada 12.000-15.000 niñas nacidas vivas. No obstante, cuando este gen está duplicado da lugar a un RM profundo en varones, y en algunos casos otras mutaciones en este mismo gen pueden dar lugar a un RM no sindrómico.

Además de MECP2, mutaciones en genes como XNP, RSK2, FGD1, OPHN1, SLC6A8, ARX, PQBP1 y JARID1C se han descrito en casos de RMLX tanto sindrómico como no sindrómico, lo que indica que las bases moleculares del RM son muy complejas. Incluso mutaciones en un mismo gen pueden originar distintos síndromes reconocibles (heterogeneidad alélica) como, por ejemplo, el gen ATRX, que es el responsable de RM asociado a α -talasemia ligada al cromosoma X, RM no sindrómico, síndrome Juberg-Marsidi y síndrome Carpenter-Waziri.²

Los trastornos causados por mutaciones ligadas al cromosoma X, típicamente se caracterizan por presentar hombres afectados y mujeres portadoras no afectadas; sin embargo, la enfermedad denominada epilepsia y RM limitado a mujeres presenta un inusual patrón de presentación, pues se afectan solamente las mujeres portadoras.

En un estudio de secuenciación de 737 genes ligados al cromosoma X realizado en siete familias afectadas por esta enfermedad, se identificaron diferentes mutaciones en el gen protocaderina 19 (PDCDH 19, del inglés *Prothocadherin* 19). Este gen se expresa en cerebros en desarrollo tanto en humanos como en ratones y es el primer miembro de la superfamilia de las caderinas que está directamente implicado en la génesis de la epilepsia y del RM.¹⁸

RM causado por factores epigenéticos

Además de las enfermedades causadas por aberraciones cromosómicas o mutaciones heredables de los genes, en los últimos años se ha acumulado la evidencia de que en una serie de enfermedades están

implicadas las alteraciones epigenéticas.

La epigenética (Epi del griego ‘sobre’ o ‘por fuera’), se refiere a las modificaciones heredables y estables que alteran la capacidad de expresión de un gen sin afectar su secuencia nucleotídica.¹⁹

La modificación consiste en la metilación del ADN, la acetilación de las histonas o la interferencia postranscripcional por medio de pequeños ARNs no codificadores denominado microARNs que son importantes en la regulación de la activación y silenciamiento de los genes. Estos funcionan en estrecha relación con la metilación del ADN y las modificaciones de la cromatina.

Este tipo de alteraciones puede deberse a factores ambientales incontrolados y puede afectar a genes implicados en múltiples funciones. Debido a la estabilidad de las modificaciones epigenéticas, éstas pueden mantenerse en el linaje celular durante generaciones y originar diversas enfermedades cuya manifestación puede surgir mucho después de haberse producido la modificación.

Por otra parte, los genomas paterno y materno presentes en el cigoto pueden incorporar modificaciones epigenéticas en el momento de la fecundación, lo que se denomina «impronta genómica». Este mecanismo implica la hipermetilación del ADN del alelo de un gen de uno de los parentales, quedando anulada su expresión y convirtiéndose en monoalélica y uniparental la herencia del carácter implicado.¹⁹⁻²⁰

La alteración de las modificaciones epigenéticas determinantes de la impronta existente en el cigoto, debida a variaciones en la metilación del ADN, puede alterar la capacidad de expresión de las copias materna y paterna de un gen durante el desarrollo embrionario y como consecuencia desencadenar una enfermedad genética.

No todos los genes presentan impronta genómica, y normalmente los que lo presentan se encuentran agrupados en el genoma. De esta manera, se conoce que hay genes con impronta genómica en los cromosomas 7, 11, 14 y 15. La desregulación de éstos es responsable de trastornos que se caracterizan por presentar RM; los síndromes Angelman y el de Prader-Willi son los más conocidos, aunque no los únicos.²⁰

En el sistema nervioso existen marcas epigenéticas que regulan procesos celulares básicos tales como la plasticidad sináptica y los comportamientos complejos, como la memoria y el aprendizaje. Los defectos genéticos en la maquinaria epigenética pueden conducir a graves defectos en el desarrollo del cerebro, que se manifiesta como enfermedades

devastadoras como el síndrome Rett, síndrome Rubinstein-Taybi, síndrome Frágil X, la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington y los trastornos psiquiátricos como el autismo, la esquizofrenia, la adicción y la depresión.^{21,22}

Existe un gran número de genes que codifican reguladores epigenéticos que, al mutar, pueden dar lugar a RM. Es posible que el RM no tenga su origen en los cambios de genes específicos, sino por la incapacidad de las neuronas en cuestión para atender adecuadamente a señales medioambientales en condiciones de homeostasis transcripcional muy distorsionada.

Un grupo de desórdenes genéticos que también se han relacionado con las modificaciones epigenéticas son los que se asocian a la estabilidad de las regiones repetitivas del genoma y en particular a la expansión de tripletes de nucleótidos durante la gametogénesis, lo que puede conducir a la aparición de enfermedades por el silenciamiento o mutación de los genes asociados a la región repetitiva. La repetición de tripletes es causa de enfermedades tan graves como la Corea de Huntington, el síndrome Frágil X, y una serie de ataxias, entre otras.^{20,23}

El concepto de epigenética y la investigación asociada a ésta, han instalado un paradigma nuevo que supera la dicotomía genética y ambiente, a favor de modelos de desarrollo humano más holísticos y bioecológicos.¹⁹

Factores tanto genéticos como ambientales se vinculan de manera probabilística y dinámica a lo largo de la vida y es fundamental conocer cómo se da esta relación en diferentes contextos.¹⁹ Este nuevo paradigma nos plantea desafíos epistemológicos y metodológicos para abordar la causalidad de trastornos genéticos como el RM.

Como se puede apreciar en este acercamiento al tema, las causas genéticas del RM son altamente heterogéneas y complejas. En la actualidad, dado el gran desarrollo de novedosas técnicas moleculares, es posible realizar múltiples estudios genéticos, pero aún así no es posible identificar la causa del RM en la mitad de los casos. Los avances en el campo de la epigenética han permitido conocer que la actividad de muchos genes puede ser afectada a largo plazo por factores ambientales, aún sin alterar la secuencia del genoma.

Referencias bibliográficas

- 1- Allende MA, Cámpora L, Curotto B, Toro J, Valiente A, Castillo M. Búsqueda de afecciones genéticas como etiología de déficit intelectual en individuos que asisten a escuelas de educación especial. *Rev Med Chile*. 2008;136(12):1542-51.
- 2- Rodríguez RB, Madrigal BI, Milà RM. Genetic mental retardation. *Rev Neurol*. 2006;10(43) Suppl 1:181-6.
- 3- Chelly J, Khelifaoui M, Francia F, Cherif B, Bienvenu T. Genetics and pathophysiology of mental retardation. *Eur Journal of Human Genetics*. 2006;14:701-13.
- 4- Rejeb I, Ben JL, Abaied L, Kraoua L, Saillour Y, Maazoul F, et al. A novel frame shift mutation in the PQBP1 gene identified in a Tunisian family with X-linked mental retardation. *Eur J Med Genet*. 2011;54(3):241-6.
- 5- Van Bokhoven H. Genetic and epigenetic networks in intellectual disabilities. *Annu Rev Genet*. 2011;(45):81-104.
- 6- Hochstenbach R, Buizer-Voskamp JE, Vorstman JA, Ophoff RA. Genome arrays for the detection of copy number variations in idiopathic mental retardation, idiopathic generalized epilepsy and neuropsychiatric disorders: lessons for diagnostic workflow and research. *Cytogenet Genome Res*. 2011;135(3-4):174-202.
- 7- Milà RM, Rodríguez RB, Madrigal BI. Diagnóstico del retraso mental de origen genético. *Protocolo de estudio*. *Rev Neurol*. 2006;42(Suppl. 1):103-7.
- 8- Vissers L, de Vries B, Veltman JA. Genomic microarrays in mental retardation: from copy number variation to gene, from research to diagnosis. *Med Genet*. 2010;47:289-297.
- 9- Guitart FM, Brunet VA, Villatoro GS, Baena DN, Gabau VE. Causas cromosómicas que originan el retraso mental: alteraciones cromosómicas diagnosticables en el paciente. *Rev Neurol*. 2006;42(Suppl. 1):21-6.
- 10- Zrnová E, Vranová V, Slámová I, Gaillyová R, Kuglík P. Analysis of Chromosomal Aberrations in Patients with Mental Retardation Using the Array-CGH Technique: a Single Czech Centre Experience. *Folia Biol Praha*. 2011;57(5):206-15.
- 11- Stevens SJ, Van Ravenswaaij AC, Janssen JW, Klein WR, Van Essen AJ, Dijkhuizen T, et al. MYT1L is a candidate gene for intellectual disability in patients with 2p25.3 (2pter) deletions. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(11):2739-45.
- 12- Kitsiou-Tzeli S, Frysira H, Giannikou K, Symrou A, Kosma K, Kakourou G. Microdeletion and microduplication 17q21.31 plus an additional CNV, in patients with intellectual disability, identified by array-CGH. *Gene*. 2011;492(1):319-24.
- 13- Nakagawa T, Xiong Y. X-Linked Mental Retardation Gene CUL4B Targets Ubiquitylation of H3K4 Methyltransferase Component WDR5 and Regulates Neuronal Gene Expression. *Molecular Cell*. 2011;43(3):381-91.

- 14- Schütt J, Falley K, Richter D, Kreienkamp HJ, Kindler S. Fragile X mental retardation protein regulates the levels of scaffold proteins and glutamate receptors in postsynaptic densities. *J Biol Chem.* 2009;284(38):25479-87.
- 15- Rooms L, Kooy RF. Advances in understanding fragile X syndrome and related disorders. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23(6):601-6.
- 16- Youngs EL, Henkhaus R, Hellings JA, Butler MG. IL1RAPL1 gene deletion as a cause of X-linked intellectual disability and dysmorphic features. *Eur J Med Genet.* 2011;78(11):737-47.
- 17- Rejeb I, Ben Jemaa L, Abaied L, Kraoua L, Saillour Y, Maazoul F. A novel frame shift mutation in the PQBP1 gene identified in a Tunisian family with X-linked mental retardation. *Eur J Med Genet.* 2011;54(3):241-6.
- 18- Dibbens LM, Tarpey PS, Hynes K, Bayly MA, Scheffer IE, Smith R, et al. X-linked protocadherin 19 mutations cause female-limited epilepsy and cognitive impairment. *Nat Genet.* 2008;40(6):776-81.
- 19- Bedregal P, Shand B, Santos M, Ventura-Junca P. Aportes de la epigenética en la comprensión del desarrollo del ser humano. *Rev Med Chile.* 2010;138(3):366-72 .
- 20- Franklin TB, Mansuy IM. The involvement of epigenetic defects in mental retardation. In: Franklin TB, Mansuy IM. *Neurobiology of Learning and Memory.* New Zealand: Elsevier; 2011.
- 21- Urdinguio RG, Sanchez-Mut JV, Esteller M. Epigenetic mechanisms in neurological diseases: genes, syndromes, and therapies. *The Lancet Neurology.* 2009;8(11):1056-72.
- 22- Graff J and Mansuy IM. Epigenetic dysregulation in cognitive disorders. *Eur J Neurosc.* 2009;30:1-8.
- 23- Jouve de la Barreda N. Biomarcadores epigenéticos. [en línea] 2011 [fecha de acceso 4 de noviembre de 2011]. URL disponible en: <http://www.analesranf.com/index.php/mono/article/viewFile/1065/1062>