



PRESENTACIONES DE LOS INVITADOS

Las presentaciones las hemos organizado de la siguiente manera:

1. Genes implicados en el S. de Rett:

- 1.2. *MECP2*: SÍNDROME DE RETT: REVISIÓN HISTÓRICA, *M. Zapella (Italia)*
SÍNDROME DE RETT CLÁSICO Y VARIANTES, *M. Pineda (España)*
FENOTIPO EN VARONES, *H Van Esch (Bélgica)*
- 1.3. *CDKL5*: ASPECTOS CLÍNICOS Y GENÉTICOS, *H Archer (Reino Unido)*
- 1.4. *FOXP1*: ASPECTOS CLÍNICOS Y GENÉTICOS, *F. Mari (Italia)*
- 1.5. *NTNG1/BDNF*: CRISIS EPILÉPTICAS Y NO EPILÉPTICAS EN EL SÍNDROME DE RETT CLÁSICO, *N. Bahi-Buisson (Francia)*

2. Terapias génicas- ratones transgénicos:

- 2.2. Abordaje de tratamientos terapéuticos: INTERVENCIÓN FARMACOLÓGICA PARA EL S. RETT, *L. Villard (Francia)*
- 2.3. Resultados preliminares:
TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LAS DISFUNCIONES AUTÓNOMAS EN EL SÍNDROME DE RETT, DEL RATÓN AL HUMANO. *J. Roux (Francia)*
LOS MODELOS DE RATONES SON HERRAMIENTAS CRÍTICAS PARA NUEVOS TRATAMIENTOS EN EL S. DE RETT. *J. Eubanks (Canadá)*
PERSPECTIVAS EN LAS TERAPIAS SUBSTITUTIVAS PARA EL S. DE RETT. *F. Laccone (Austria)*

1. GENES IMPLICADOS:

1.1. MECP2:

SÍNDROME DE RETT: REVISIÓN HISTÓRICA, M. Zapella (Italia)

La historia del síndrome de Rett se basa en dos aspectos principales:

- la vertiente clínica: desde su descubrimiento en Viena en los años 60 cuando Andreas Rett observó a dos niñas sentadas esperando en su consulta, con una difícil aceptación inicial por los profesionales **hasta** la posterior definición de unos criterios por Hagberg y la ampliación del espectro con la descripción de sus variantes
- la vertiente genética: desde la identificación del MECP2 en el 96 hasta los estudios experimentales en ratones con mutaciones en dicho gen, habiendo conseguido revertir algunos síntomas.

SINDROME DE RETT CLÁSICO Y VARIANTES, M. Pineda (España)

El S. de Rett es el resultado de un trastorno del neurodesarrollo, asociado a mutaciones en MECP2. Los criterios clínicos fueron identificados por Hagberg, posteriormente revisados por Treverthan y Moser, caracterizando el fenotipo clásico de la enfermedad. Años después, en 2001, en Baden Baden, se definieron la forma clásica y sus variantes.

Criterios necesarios (forma clásica):

No todos se dan necesariamente

1. Periodo pre y perinatal aparentemente normal.
2. Desarrollo psicomotor aparentemente normal hasta los 6 meses (entre 12 y 18 meses en ocasiones).
3. El perímetro craneal al nacimiento es normal.
4. Retardo en el crecimiento cefálico entre los 6 meses y los 4 años.
5. Pérdida de la utilización voluntaria de las manos entre los 6 meses y 5 años. Se acompaña de deterioro en la capacidad de comunicación y comportamiento social.
6. Ausencia de desarrollo del lenguaje o un lenguaje muy rudimentario junto con retraso psicomotor severo. Pérdida de balbuceos adquiridos / palabras aprendidas.
7. Estereotipias manuales de torsión/presión, golpeteo/palmoreo, frotamiento/lavado de manos / estirado de lengua/ ensalivado / bruxismo.
8. Alteración de la marcha (apraxia) o no adquisición de la deambulación y apraxia/ataxia de tronco entre 1-4 años.
9. Apariencia de deficiencia mental obvia.
10. El diagnóstico de certeza se realiza a partir de los 2 a 5 años

Criterios de soporte:

1. Anomalías del ritmo respiratorio en vigilia.
2. Apneas periódicas en vigilia.
3. Hiperventilación intermitente
4. Periodos de contener la respiración.
5. Emisión forzada de aire y saliva.
6. Distensión abdominal por deglución de grandes cantidades de aire.
7. Anomalías EEG (Electroencefalograma)
8. Actividad de base lenta con períodos rítmicos – intermitentes de 3-5 Hz.
9. Descargas paroxísticas epileptiformes con o sin crisis clínicas.
10. Convulsiones / epilepsia: varios tipos de crisis.
11. Signos de espasticidad - Anomalías del tono muscular con atrofia de las masas musculares y/o distonías
12. Trastornos vasomotores periféricos
13. Cifosis / escoliosis de tipo neurogénico
14. Retraso en el crecimiento (talla).
15. Pies pequeños hipotróficos y fríos.
16. Anomalías en el patrón de sueño del lactante, con mayor tiempo de sueño diurno.

Criterios de exclusión:

1. Retraso en el crecimiento dentro del útero.
2. Signos clínicos de alguna enfermedad de depósito u organomegalia (aumento crecimiento de órganos).
3. Atrofia del nervio óptico / retinopatías.
4. Tamaño pequeño del cráneo (microcefalia) congénito (desde el nacimiento).
5. Enfermedad metabólica conocida o una enfermedad neurológica progresiva.
6. Enfermedad neurológica adquirida a raíz de una infección grave o traumatismo craneoencefálico severo o evidencia de daño cerebral adquirido prenatalmente.

Variantes: epilepsia precoz, variable congénita, regresión tardía, lenguaje conservado

Al menos 3 de los siguientes criterios principales:

1. Ausencia o reducción de las habilidades manuales.
2. Pérdida del lenguaje/jerga.
3. Pérdida de las habilidades para comunicarse.
4. Desaceleración del crecimiento de la cabeza.
5. Estereotipias manuales.
6. Trastorno del desarrollo con un perfil de S. de Rett.

Al menos 6 de los 11 criterios de soporte:

1. Anomalías del ritmo respiratorio.
2. Bruxismo (rechinar dientes).
3. Escoliosis / cifosis.
4. Amiotrofias de extremidades inferiores.
5. Pies fríos y cianóticos.
6. Aerofagia.
7. Deambulación anormal o ausente.
8. Trastornos del sueño.
9. Señalar con la mirada característica del Síndrome de Rett.
10. Gran tolerancia al dolor.
11. Crisis de risa o gritos.

La Dra. Pineda ilustró con diferentes vídeos cada una de las variantes, así como las manifestaciones clínicas más frecuentes y menos frecuentes en el S. Rett.

FENOTIPO EN VARONES, H Van Esch (Bélgica)

El fenotipo de los varones con una mutación en el *MECP2* abarca un amplio espectro de trastornos del neurodesarrollo, desde el S.Rett clásico hasta la encefalopatía neonatal letal. También se han descrito casos más leves, que incluyen retraso mental inespecífico (leve, moderado o grave), o trastornos psiquiátricos. La alteración del lenguaje, de las habilidades motrices, los rasgos autistas y la epilepsia también son frecuentes en este grupo.

Recientemente se ha descrito que no sólo la pérdida de función del *MECP2* causa un trastorno, sino también un exceso de función resulta patológico: los pacientes con una duplicación del gen presentan un retraso mental grave con hipotonía facial y axial, espasticidad progresiva, convulsiones e infecciones respiratorias recurrentes.

1.2. *CDKL5*:

CDKL5: CLINICAL AND GENETIC ASPECTS, H Archer (Reino Unido)

Las mutaciones en *CDKL5* se han identificado en más de 60 pacientes con encefalopatía epiléptica precoz, algunos de ellos con diagnóstico de S.Rett atípico. Se identificó inicialmente en niñas con síndrome de West, con una translocación cromosómica que interrumpía el gen. Se han descrito mutaciones en niños y niñas, aunque son más frecuentes en estas últimas. Las características clínicas se superponen con las del S. Rett, aunque con algunas peculiaridades. Los rasgos comunes incluyen una importante dificultad para los aprendizajes, microcefalia postnatal, estereotipias, ausencia de lenguaje, retraso en el crecimiento a veces y trastornos del sueño; las diferencias comprenden una menor proporción de trastornos autonómicos (aunque algunas hiperventilan), una edad de inicio temprana, la gravedad de la epilepsia y la presencia de espasmos infantiles, la dificultad para el control postural, la pobreza del contacto

ocular, la tendencia a evitar el contacto físico y probablemente la ausencia de los estadios observados en el S.Rett.

Se han encontrado múltiples mutaciones en el gen, tanto de tipo “missense”, como causantes de proteína truncada, así como grandes deleciones.

Se sabe que CDKL5 interviene en el desarrollo neuronal del cerebro. Es un gen capaz de fosforilarse a sí mismo, y fosforilar a otras proteínas (incluida MeCP), lo que implica una regulación muy fina de su función.

1.3. FOXG1

FOXG1: ASPECTOS CLÍNICOS Y GENÉTICOS, F. Mari (Italia)

El S. Rett es una de las causas más frecuentes de retraso mental en mujeres. Recientemente se identificó la primera mutación en el *FOXG1*, en el cromosoma 14 en una niña con rasgos similares al S. Rett. Este gen codifica un represor de la transcripción específico del cerebro, esencial para el desarrollo del telencéfalo (la parte del cerebro que se desarrolla más tardíamente), cuya expresión postnatal se solapa con la de *MECP2*. El estudio de pacientes con rasgos de variantes atípicas de S. Rett, sin diagnóstico genético tras el estudio de *MECP2* y *CDKL5* ha permitido la identificación de nuevos casos (6 en total, todas niñas) de mutaciones en este gen, en niñas con importante hipotonía y retraso desde los primeros meses. Las estereotipias de mano-boca son muy frecuentes, y el contacto ocular es peor que el de las niñas con S. Rett clásico. Puede haber movimientos bruscos de las extremidades y la escoliosis suele ser grave. Los trastornos vegetativos son frecuentes.

1.4 NTNG1/BDNF

CRISIS EPILÉPTICAS Y NO EPILÉPTICAS EN EL SÍNDROME DE RETT CLÁSICO, N. Bahi-Buisson (Francia)

La Dr. Nadia recordó la dificultad que puede existir en ocasiones para diferenciar los distintos movimientos anormales de las niñas con S. Rett. Para distinguirlos es de gran ayuda el vídeo-EEG, que permite identificar el origen epiléptico de una crisis, pero también la experiencia clínica. Hasta en un 20% de las pacientes con s.Rett y epilepsia ésta se hace resistente al tratamiento con distintos fármacos, pero los estudios recientes no permiten relacionar esta refractariedad con un patrón típico de EEG.

EL EMPLEO DE LA EPIDEMIOLOGÍA PARA UNIR EL ROMPECABEZAS DEL S.RETT: PERSPECTIVAS DE AUSSIRETT E INTERRETT, H. Leonard (Australia)

La Dra. H. Leonard recordó la utilidad de mantener actualizadas las bases de datos, para poder definir con precisión la relación genotipo-fenotipo, resultado de la colaboración internacional.

EMOCIONES Y COMPORTAMIENTO EN EL S.RETT, S. Budden (USA)

La Dra. Budden realizó una revisión de las distintas manifestaciones emocionales de las niñas con S. Rett, que varían desde un estrabismo convergente intermitente, ansiedad, irritabilidad, agitación y gritos llegando a estirar del pelo, morder o golpear. Los trastornos del sueño y los

problemas del ritmo respiratorio pueden estar también relacionados con las alteraciones del humor.

Las niñas más mayores consiguen transmitir sus emociones con una mirada que se hace progresivamente más expresiva, junto con murmullos o pequeños gritos que sugieren alegría o incomodidad con las distintas situaciones.

En la adolescencia, algunas niñas presentan períodos de melancolía, somnolencia, pérdida de apetito y de peso, o llanto inmotivado, que hacen pensar en una posible depresión.

Estos cambios de estado de ánimo parecen estar provocados por un desequilibrio neuroquímico, y, en algunos casos puede responder a fármacos.

2. Terapias génicas- ratones transgénicos:

INTERVENCIÓN FARMACOLÓGICA PARA EL S. RETT, L. Villard (Francia)

Terapia génica	Cambio del gen defectuoso Estudio en modelos murinos	En todas las células En la cantidad necesaria
Terapia proteica	Cambio de la proteína defectuosa Estudio en modelos murinos	En casi todas las células (neuronas) Debe activarse la proteína (fosforilación) En la cantidad necesaria
Intervención farmacológica	Molécula que repara-substituye la función de la proteína mutada: debe conocerse qué es lo que no funciona a nivel celular para poder repararlo Estudio en modelos murinos y humanos	Identificar las células que lo necesitan (neuronas) La molécula debe estar "activa" para su uso

Este grupo se ha decantado por la intervención farmacológica, ya que es la opción que, *a priori*, será más rápida. Reconocen que la mejor opción es tanto la terapia génica como la proteica, pero hasta dentro de 20 años no creen que sea efectivo.

El grupo del Dr. Villard ha iniciado un estudio para evaluar los efectos de distintas moléculas que actúan sobre diferentes aminas, neurotransmisores o factores neurotróficos: se pretende estudiar a los ratones con una mutación en el gen *MECP2* antes y después del tratamiento, y, posteriormente profundizar en la investigación a nivel celular y molecular de las sustancias que hayan resultado más beneficiosas. Aunque se trata de un estudio prometedor y esperanzador, los resultados habrán de ser contemplados con prudencia, conscientes de la gran separación entre ratones machos con un único tipo de mutación en el gen *MECP2*, y niñas con S. Rett con mutaciones de distintos tipos en distintos genes y distintas expresiones clínicas.

2.4. Resultados preliminares:

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LAS DISFUNCIONES AUTÓNOMAS EN EL SÍNDROME DE RETT, DEL RATÓN AL HUMANO. J. Roux (Francia)

Este grupo ha estudiado ratones transgénicos (es decir, enfermos con s. de Rett) tratados con DESIPRAMINE, con la intención de mejorar las funciones autónomas como puede ser la respiración. Sus resultados mostraron que, en ratones transgénicos, el contenido noradrenérgico estaba disminuido en la

médula, y que las catecolaminas estaban inhibidas en esta vía noradrenérgica. Descubrieron que las catecolaminas se encuentran reguladas directamente por MeCP2, y su intención era estimular las catecolaminas para mejorar las funciones autónomas con DESIPRAMINA. Los resultados no son lo buenos que esperaban y están probando ahora con L-DOPA.

LOS MODELOS DE RATONES SON HERRAMIENTAS CRÍTICAS PARA NUEVOS TRATAMIENTOS EN EL S. DE RETT. J. Eubanks (Canadá)

El estudio que presentaba este grupo canadiense era muy serio y riguroso, comentando qué tipo de ratón transgénico a utilizar en los estudios terapéuticos. Estos modelos murinos, principalmente son de dos tipos: tienen el dominio MDB o TRD delecionado, emulando el s. de Rett. Pero pone de manifiesto que no hay modelos para cada una de las mutaciones que se encuentran en las pacientes. Comenta que las distintas mutaciones dan lugar a clínicas distintas, pero que también, la misma mutación da lugar a clínica distinta. Esta particularidad, que son comunes en las pacientes s. de Rett, no puede detectarse en los modelos murinos. En la actualidad, sólo se está trabajando con modelos murinos con mutación *nonsense* (que dan lugar a proteínas truncadas) y no con mutaciones *missense* (que dan lugar a proteínas de cambio de aminoácido) y por lo tanto, hay un montón de casos de s. de Rett que no están contemplados en estos ratones. Debe hacerse más modelos murinos, debemos tener un mejor conocimiento de los funcionamientos génicos/celulares y tener muy presente la correlación genotipo-fenotipo para encontrar distintos tratamientos para cada mutación o para cada tipo de mutación.

Han abordado paliar la falta de proteína, centrándose en las mutaciones que causan proteína truncada, y han visto que no se recupera toda la función de MeCP2 por lo que no consiguen recuperar el fenotipo, no consiguen recuperar el estado “normal” del individuo tratado.

PERSPECTIVAS EN LAS TERAPIAS SUBSTITUTIVAS PARA EL S. DE RETT. F. Laccone (Austria)

Este grupo lleva varios años intentando realizar en ratones transgénicos una terapia por substitución proteica con TAT-MECP2. Este modelo ya se está utilizando en otras patologías como el Huntington, Alzheimer o la enfermedad de Duchenne. Esta terapia requiere/precisa unos de pre-requisitos:

- producción del péptido que substituirá a MeCP2 en grandes cantidades, para poder estudiarlo a nivel murino y después ver si se puede usar a nivel humano
- el péptido debe pasar la barrera hematoencefálica, y han visto que, efectivamente, la pasa
- el péptido debe ser bioquímicamente compatible con MeCP2, debe activarse de la misma manera, en la misma cantidad y en los mismos lugares. Además, debe tenerse en cuenta que hay dos isoformas de MeCP2 (E1 y E2), y que las dos están en las mismas proporciones. Parece ser que el péptido cumpliría también este requisito
- el péptido administrado no debe ser tóxico para el sujeto; los ratones transgénicos tratados son mucho más agresivos y sufren de pérdida y recuperación de peso repentinas que no se pueden explicar
- los efectos terapéuticos del péptido: parece ser que el tamaño neuronal, locomoción y supervivencia de ratones normales y ratones transgénicos tratados es parecido.



En la actualidad se están realizando estudios de estabilidad térmica del péptido para saber durante cuanto tiempo es funcional dentro del cuerpo y así saber cada cuanto puede suministrarse.

Estos experimentos, se han realizado sólo una vez, y deben ser repetibles (cada experimento con ratones transgénicos dura dos o tres años).