

“Reversal of neurological defects in a mouse model of Rett syndrome”

Jacky Guy, Jian Gan, Jim Selfridge, Stuart Cobb,
Adrian Bird

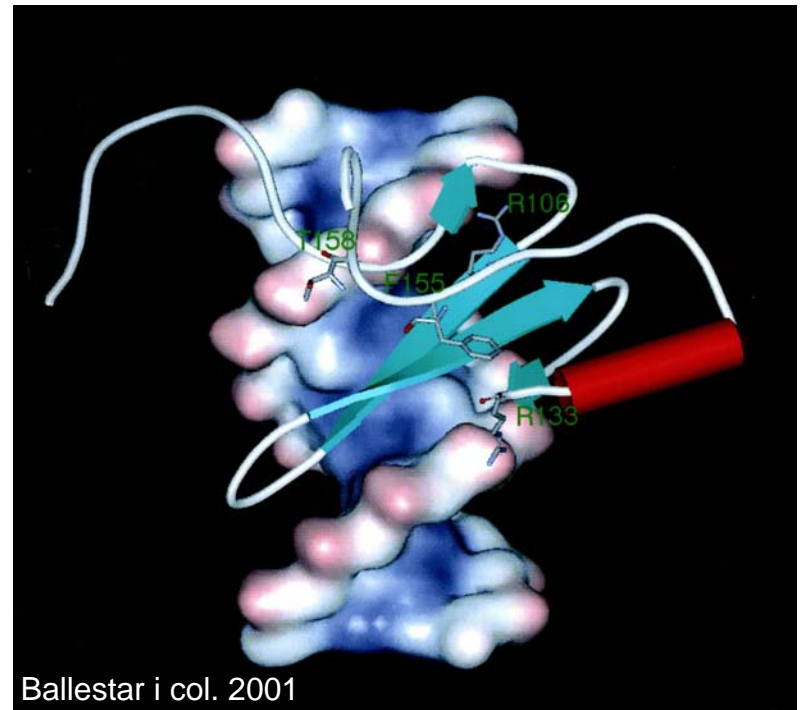
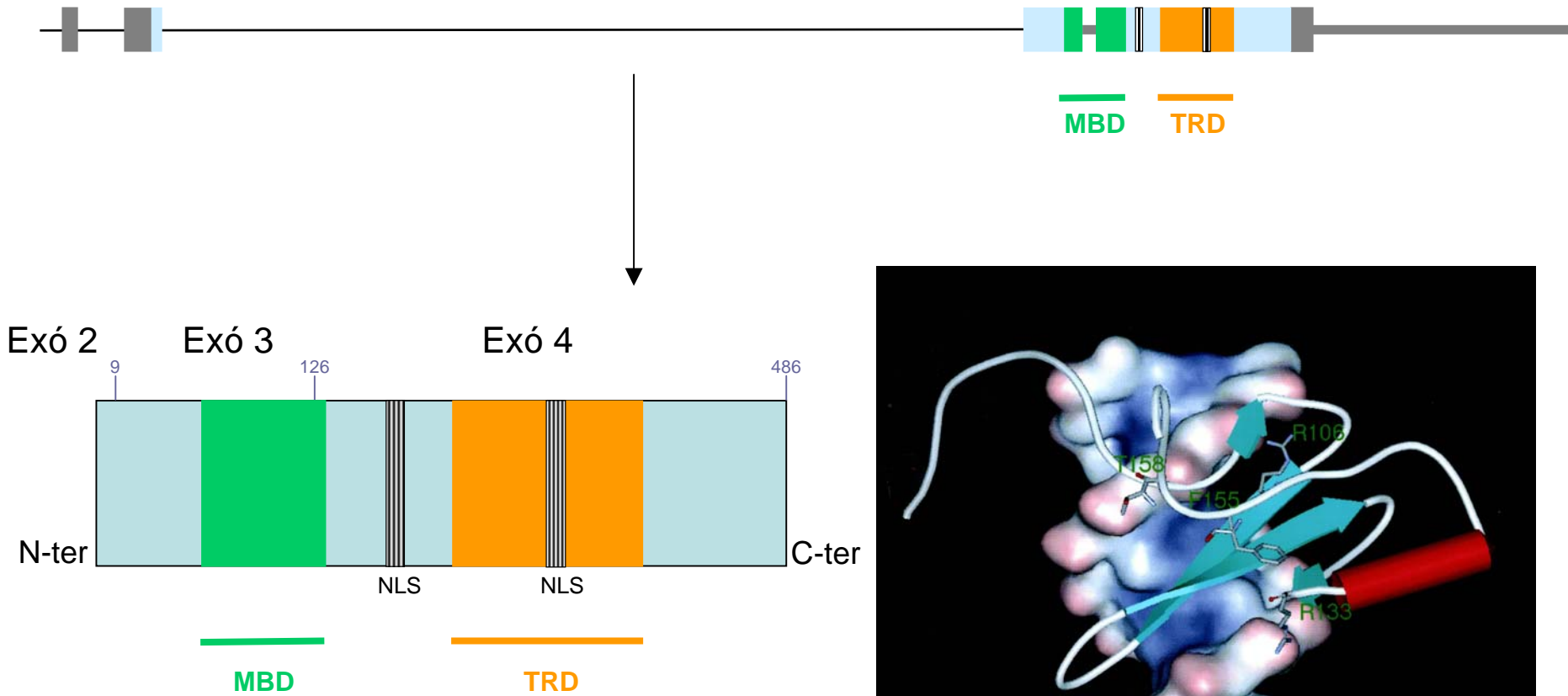
Science. 2007 Feb 23;315(5815):1143-1147.

Epub 2007 Feb 8

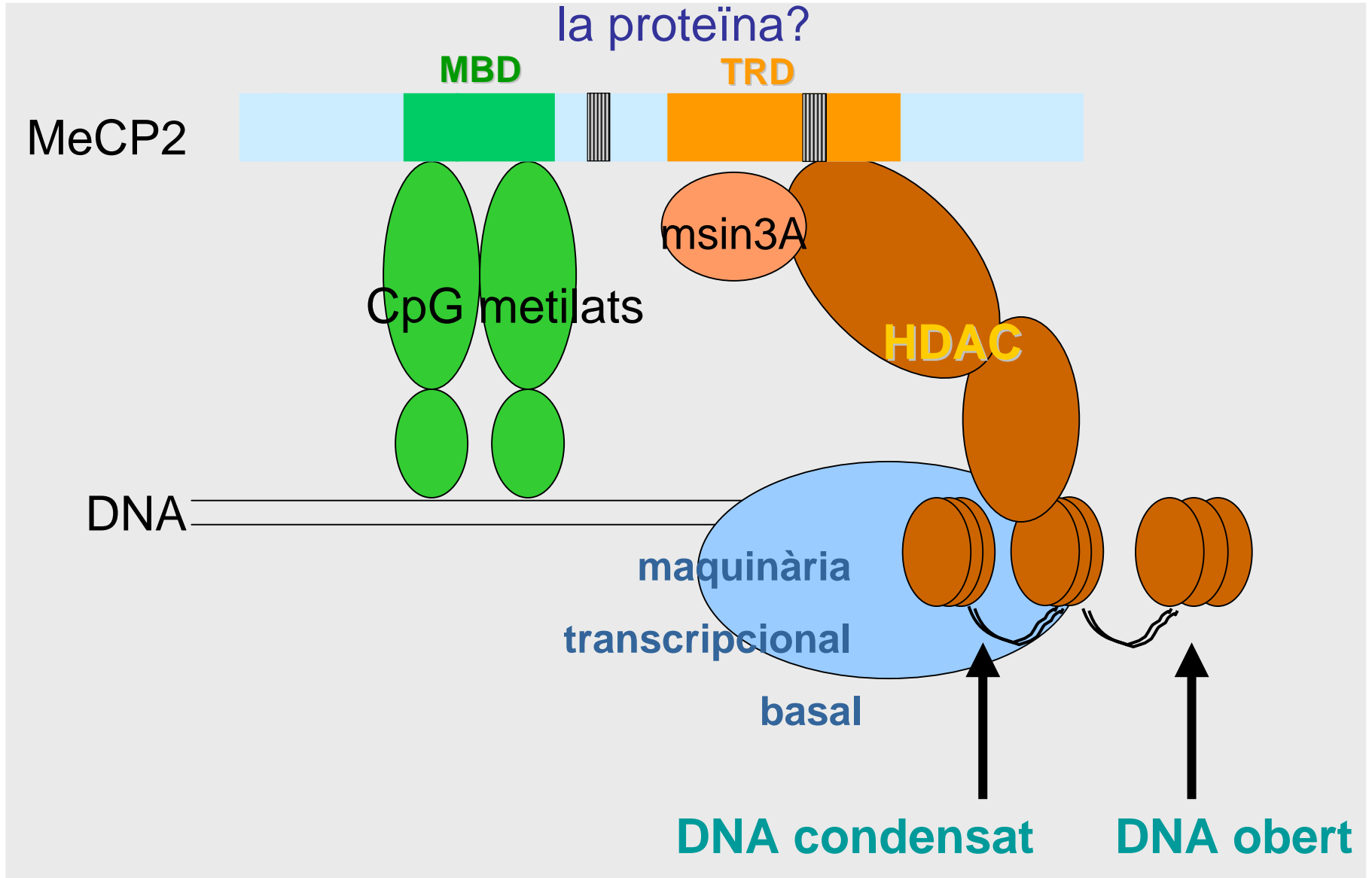
Bases genètiques

- Causat per mutacions *de novo* en el gen *MECP2* (Xq28)
- Herència dominant lligada al cromosoma X
- El gen està sotmès al procès de lyonització

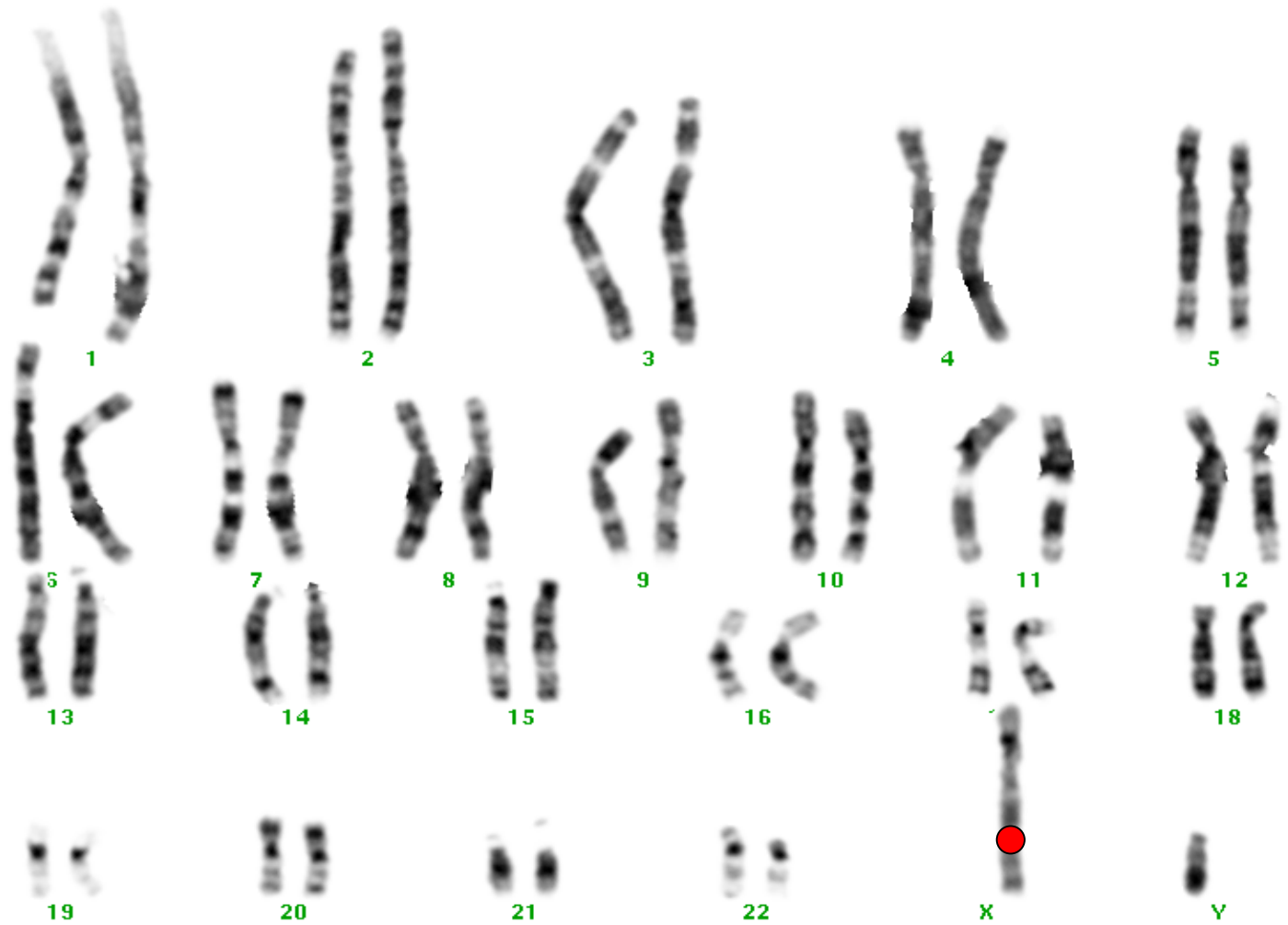
Causat per mutacions de *novo* en el gen *MECP2* (Xq28): Com és aquest gen?



Causat per mutacions de *novo* en el gen *MECP2* (Xq28): Com és

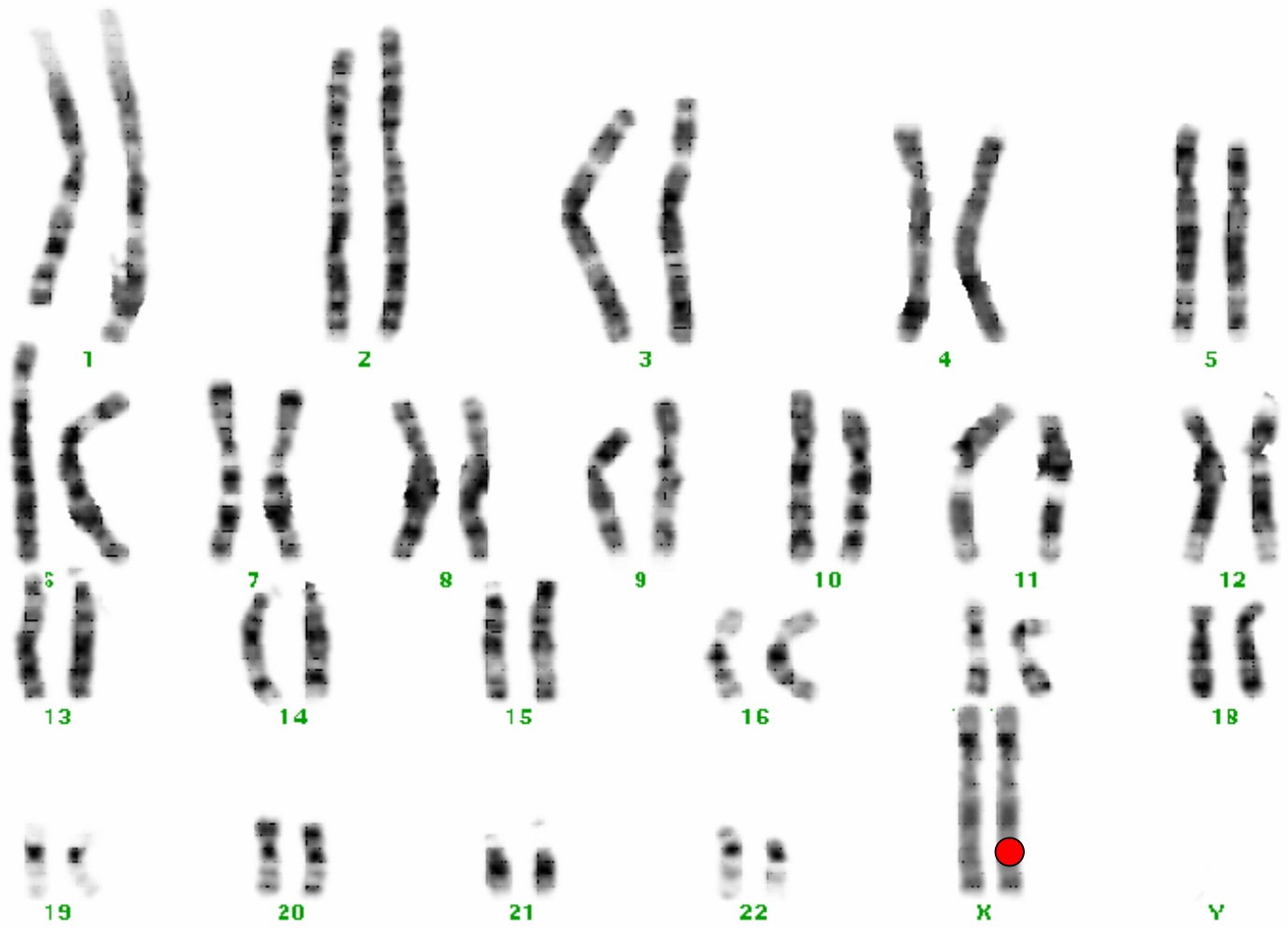


Herència dominant lligada al cromosoma X: letal en nens



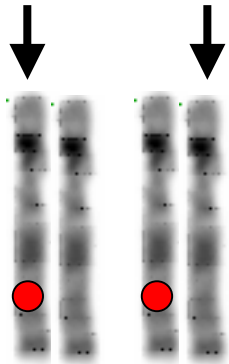
46, XY

Herència dominant lligada al cromosoma X: s. de Rett en nenes



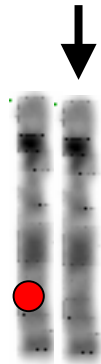
46, XX

El gen està sotmès al procés de lyonizació/inactivació de l'X



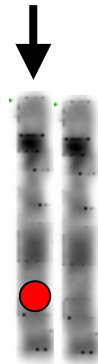
Inactivació a l'atzar

Proteïna mutada i sana per igual proporció



Inactivació esviada

Proteïna sana en més proporció



Inactivació esviada

Proteïna mutada en més proporció



Els nens només produeixen proteïna mutada perquè només tenen un cromosoma X

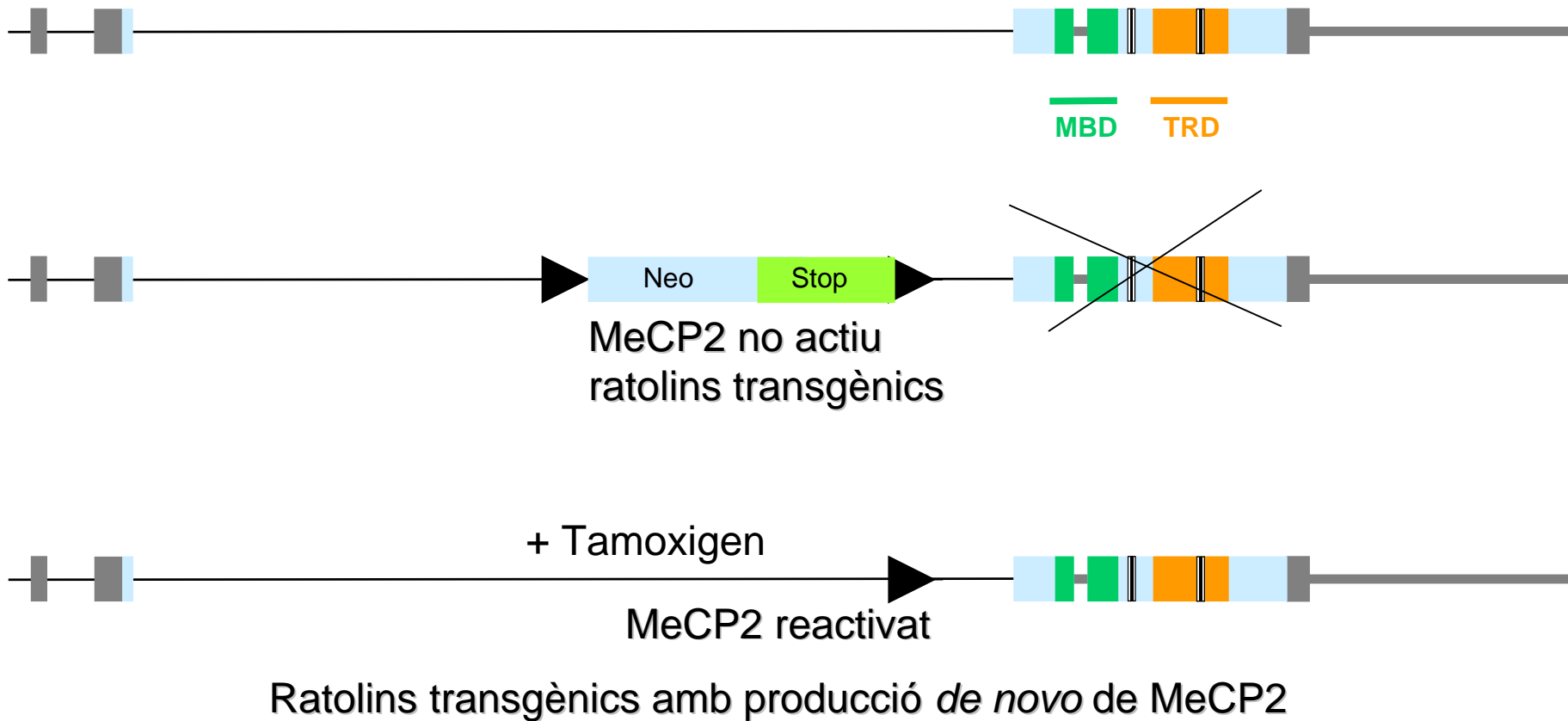
Produeix un mosaic d'expressió per MeCP2

Objectius de l'article

- Premises:
 - RTT es deu a la no presència de MeCP2 (perquè està el gen mutat)
 - No és una malaltia neurodegenerativa perquè no hi ha mort neuronal
- Objectiu: Pot ser reversible el fenotip de RTT?
 - Es poden reparar les neurones?
 - La falta de MeCP2 durant el desenvolupament dóna lloc a un procés irreversible?

Demostració

1. Ratolins transgènics mascles



Demostració

1. Ratolins transgènics mascles
 1. Tractament en 5 dies consecutius en ratolins en fases inicials de la S. de Rett
 - Rescat del fenotip 50%
 - Mort per toxicitat 50%
 2. Tractament en 5 setmanes consecutives (1 dia/setmana) en ratolins en fases tardanes de la S. de Rett
 - 80% de recuperació del fenotip comparable al normal

Demostració

2. Ratolins transgènics femella (per tenir un mosaïc d'expressió de MeCP2, més semblant a humans)

Tractament en 5 setmanes consecutives en ratolines clarament amb afectació neuronal

Reverteixen el fenotip casi fins a la normalitat

Precaucions

Que s'enten per “reverteix a un fenotip normal”?

Model en ratolins

Humans-check list Pineda

Mobilitat

Edat d'inici

Caminar

Microcefalia

Agafar-se les potes

Sedestació

Tremolor incontrolat

Deambulació

Respiració

Llenguatge

Condicions generals

Epilèpsia

Funció respiratòria

Ús de les mans

Inici d'estereotípies

Precaucions

Model animal que s'utilitza per aprendre sobre el mecanisme i la reversibilitat dels símptomes d'aquest model

Model en ratolins

Sistema d'interruptor per encendre/apagar la proteïna a voluntat

Tots els ratolins tenen el mateix dèficit de proteïna (els falten 2 exons)

Resposta semblant en ratolins transgènics acabats de néixer o adults

Humans

teràpia gènica, no existeix aquesta tecnologia

Cada pacient té la seva mutació i tot i així, dos pacients amb la mateixa mutació tenen clínica diferent

S'especula que la resposta en nenes de dos, vuit o deu anys no seria la mateixa

Conclusions

1. Demostren que l'expressió *de novo* de la proteïna MeCP2 en ratolines adultes clarament amb afectació neuronal es reverteix el fenotip a la normalitat
2. L'absència de MeCP2 no es un dany irreversible, suggerint que RTT no és una malaltia del neurodesenvolupament, sinó que MeCP2 es requereix per establir i mantenir la maduració neuronal
3. La restauració de la funció neuronal per expressió tardana de MeCP2 suggereix que les pre-condicions moleculars perquè MeCP2 actuï es mantenen tot i que MeCP2 no existeixi (degut a l'actuació d'altres proteïnes o per la metilació del DNA en si)