



Licenciada en Biología a la Universitat de Barcelona, julio 1998. Màster experimental en Biología en el Departamento de Genética de la Facultad de Biología de la Universitat de Barcelona, en colaboración con el John F. Kennedy Institutet de Glostrup, Dinamarca, Octubre 1999. - Diploma de estudios Avanzados, DEA, julio 2001. Doctorada en Genética Con la calificación de 'Excel·lent Cum Laude por la Universitat de Barcelona. Tesis doctoral titulada: "Análisis del gen MECP2 en el síndrome de Rett. Correlaciones genotipo-fenotipo", dirigida por la

Dra. Eugènia Monrós y realizada en la Sección de Genética de l'Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona, octubre 2003.

Trabajos posdoctorales al Banco de DNA de tejidos Neurológicos del Institut de Neuropatologia de l'Hospital Universitari de Bellvitge (ICS).



## BASES GENÉTICAS DEL SÍNDROME DE RETT

En el año 1966 el Dr. Andreas Rett publica un artículo sobre el Síndrome de Rett que pasa muy desapercibido.

Describe el Síndrome de Rett como una enfermedad que se caracteriza por una desaceleración global del desarrollo psicomotor y una pérdida de las adquisiciones cognitivas adquiridas, que ocurre solamente en niñas después de 6 a 18 meses de desarrollo aparentemente normal.

En el año 1983 la comunidad científica internacional, concretamente el Dr. Bengt Hagberg la describe "síndrome progresivo de autismo, demencia, pérdida de la capacidad de manipulación y aparición de estereotipias de lavado de manos en las pacientes".

En la actualidad está definida como "una enfermedad de desarrollo neurológico de inicio precoz que afecta casi exclusivamente a niñas con una prevalencia de 1:10.000-1:15.000, responsable del 10% de retraso mental profundo en mujeres".

El Síndrome de Rett presenta unas formas clásicas, donde el diagnóstico es muy preciso y son unos criterios que fueron aceptados en Baden-Baden en el año 2001. Se basan en unos criterios de diagnóstico, unos necesarios y otros de apoyo. Entre los primeros podemos destacar:

- Desaceleración del perímetro craneal, entre los 5 meses y los 4 años.
- Aparición de las estereotipias.
- Pérdida del lenguaje.
- Pérdida de la marcha.

Los criterios de apoyo más importantes son:

- Apneas respiratorias.
- Convulsiones.
- Atrofias musculares.
- Escoliosis.
- Pies pequeños y fríos.
- Anomalías en el patrón del sueño.

Además, las formas clásicas tienen unos criterios de exclusión muy definidos.

Por otra parte, existen las formas atípicas y que son:

- Inicio precoz.
- Epilepsia precoz.
- Lenguaje conservado.
- Forma fustre.
- Regresión tardía.



La causa del Síndrome de Rett está originada por mutaciones en el gen MECP2. Este gen se encuentra en el cromosoma X y es un regulador de otros genes. Algunos genes activos los tendría que desactivar y, otros que están inactivos los tendría que activar.

Las formas Missence son mutaciones leves. Aquí encontramos que el DNA está alterado, algunos genes no se pueden desactivar y no producen proteína. A pesar de todo, los genes funcionan, aunque funcionan mal.

Existen las formas Nonsense, que son mutaciones graves. En el 50% de los casos tienen dificultades respiratorias y se manifiestan con formas graves de la enfermedad.

Niñas sin mutación en la región no codificante del MECP2.

---

De entrada se sigue buscando en el gen. Se busca en los exones 1 y 2, y en la región promotora y 5' UTR y 3' UTR.

# **Bases genéticas del Síndrome de Rett**

---

Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona

Judith Armstrong  
2006

# El síndrome de Rett: aspectos clínicos

- Inicialmente descrito por Dr Andreas Rett, 1966

*“enfermedad que se caracteriza por una desaceleración global del desarrollo psicomotor y una pérdida de las adquisiciones cognitivas adquiridas, que ocurre sólo en niñas después de 6 a 18 meses de desarrollo aparentemente normal”*

- Descrito en la comunidad científica internacional por Dr Bengt Hagberg, 1983

*“síndrome progresivo de autismo, demencia, pérdida de la capacidad de manipulación y aparición de estereotipias de lavado de manos en las pacientes”*

- En la actualidad,

*“enfermedad del desarrollo neurológico de inicio precoz que afecta casi exclusivamente a las niñas con una prevalencia: 1/10.000 - 1/15.000, responsable de un 10% de retraso mental profundo en mujeres”*

# El síndrome de Rett: aspectos clínicos

Forma clásica: criterios diagnósticos (*Consensus Criteria*, Baden Baden 2001).

<b>Criterios necesarios</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Periodo prenatal y perinatal aparentemente normal</b></li><li>• <b>Desarrollo psicomotor aparentemente normal durante los primeros seis meses de vida</b></li><li>• <b>Perímetro craneal normal al nacer</b></li><li>• <b>Desaceleración del perímetro craneal entre los 5 meses y los 4 años de vida</b></li><li>• <b>Disminución de la actividad voluntaria de las manos entre los 6 meses y 5 años de edad, asociada a disfunción de comunicación y rechazo social</b></li><li>• <b>Lenguaje expresivo y receptivo muy dañado con afectación del sistema locomotor</b></li><li>• <b>Estereotipias manuales, lavado de manos, ensalivándolas, dando golpes de manos y automatismos de fricción</b></li><li>• <b>Anomalías en la deambulación o no adquisición de la marcha</b></li><li>• <b>Posibilidad de un diagnóstico clínico entre los 2 y 5 años de edad</b></li></ul>
-----------------------------	---

# El síndrome de Rett: aspectos clínicos

Forma clásica: criterios diagnósticos (*Consensus Criteria*, Baden Baden 2001).

<b>Criterios de apoyo</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Anomalías del ritmo respiratorio y apneas periódicas en vigilia, hiperventilación intermitente, periodos de contención de la respiración emisión forzada de aire y de saliva, distensión abdominal por deglución de grandes cantidades de aire</li><li>• Anomalías en el EGG: ritmo lento en vigilia y patrones intermitentes de ritmos lentos de descargas paroxísiticas con o sin crisis clínica</li><li>• Convulsiones</li><li>• Anomalías del tono muscular con atrofia de las masas musculares y/o distonías</li><li>• Trastornos vasomotores periféricos</li><li>• Escoliosis/cifosis</li><li>• Retraso en el crecimiento (talla)</li><li>• Pies pequeños, hipotróficos y fríos</li><li>• Anomalías en el patrón del sueño del lactante, con mayor cantidad de sueño diurno</li></ul>
---------------------------	---

# El síndrome de Rett: aspectos clínicos

Forma clásica: criterios diagnósticos (*Consensus Criteria*, Baden Baden 2001).

## **Criterios de exclusión**

- **Evidencia de un retraso en el crecimiento uterino**
- **Organomegalia u otros rasgos de una enfermedad de depósito**
- **Retinopatía o atrofia óptica**
- **Presencia de un trastorno metabólico o neurológico progresivo**
- **Patologías neurológicas secundarias por infecciones graves o traumatismos craneales**

# El síndrome de Rett: aspectos clínicos

Formas atípicas. Criterios diagnòstics (*Consensus Criteria*, Baden Baden 2001).

## Criteris de diagnòstic per a les formes variants.

<b>Criteris d'inclusió</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Almenys tres dels sis criteris principals de la forma clàssica</li><li>• Almenys sis dels onze criteris de suport de la forma clàssica</li></ul>
<b>Criteris principals</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Absència o reducció de les habilitats manuals</li><li>• Pèrdua del llenguatge/argot</li><li>• Pèrdua de les habilitats per comunicar-se</li><li>• Desacceleració del creixement cefàlic</li><li>• Estereotípies manuals</li><li>• Trastorn del desenvolupament seguint el fenotip de l'RTT</li></ul>
<b>Criteris de suport</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Anomalies del ritme respiratori</li><li>• Bruxisme</li><li>• Escoliosi/cifosi</li><li>• Amiotròfies de les extremitats inferiors</li><li>• Peus freds i cianòtics</li><li>• Aerofàgia</li><li>• Deambulació anormal o absent</li><li>• Trastorns del son</li><li>• Gran tolerància al dolor</li><li>• Crisis de riure o crits</li></ul>

- Forma congènita o de inici precoz
- Forma con epilèpsia precoz
- Forma con lenguaje conservado
- Forma fruste
- Forma con regresión tardía



¿Qué causa el síndrome de Rett?

El RTT está causado por mutaciones en el gen *MECP2*

¿Dónde está este gen?

El gen *MECP2* se localiza en el cromosoma X

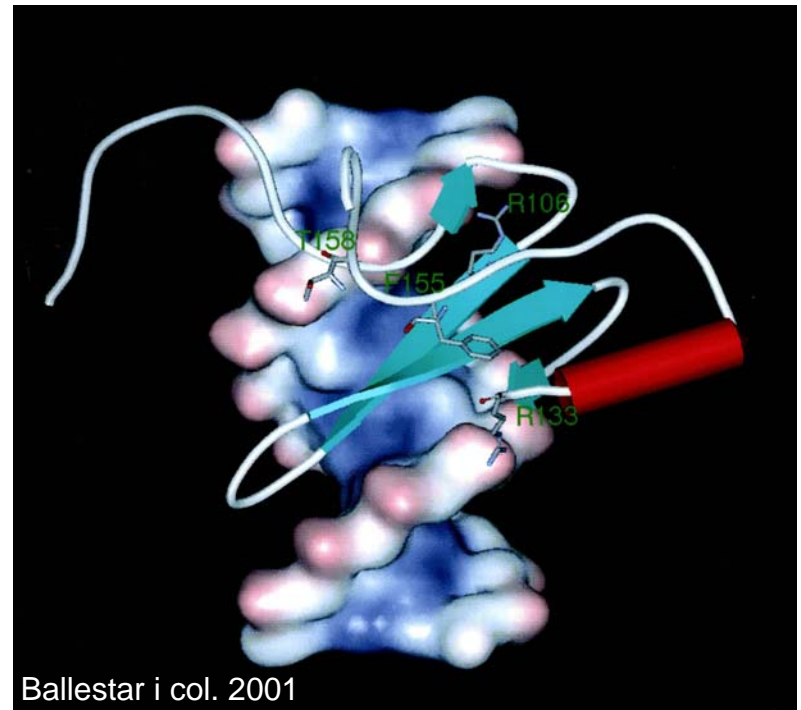
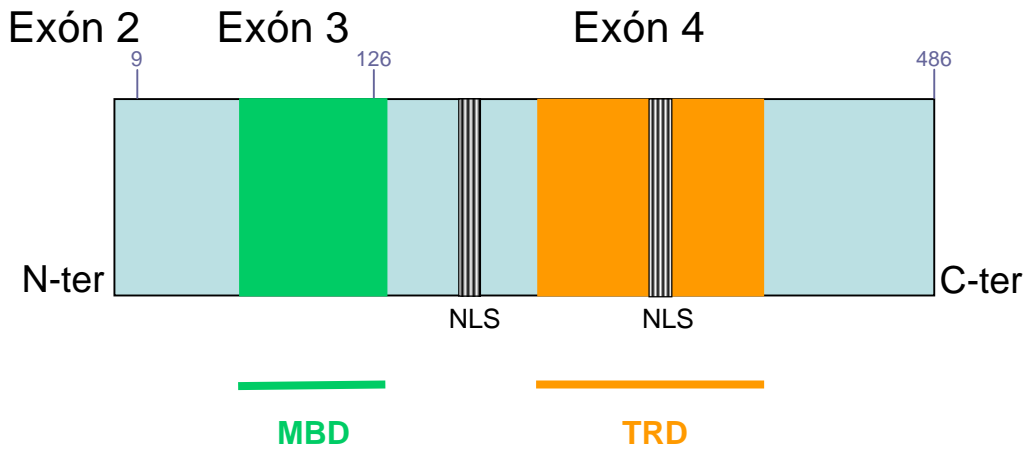
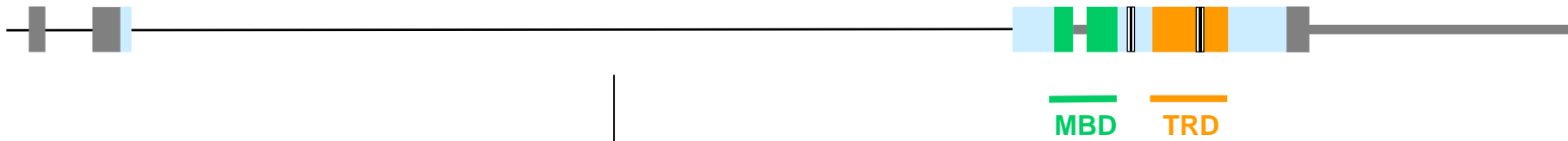
¿Qué hace este gen?

El gen *MECP2* regula la transcripción génica de otros genes.

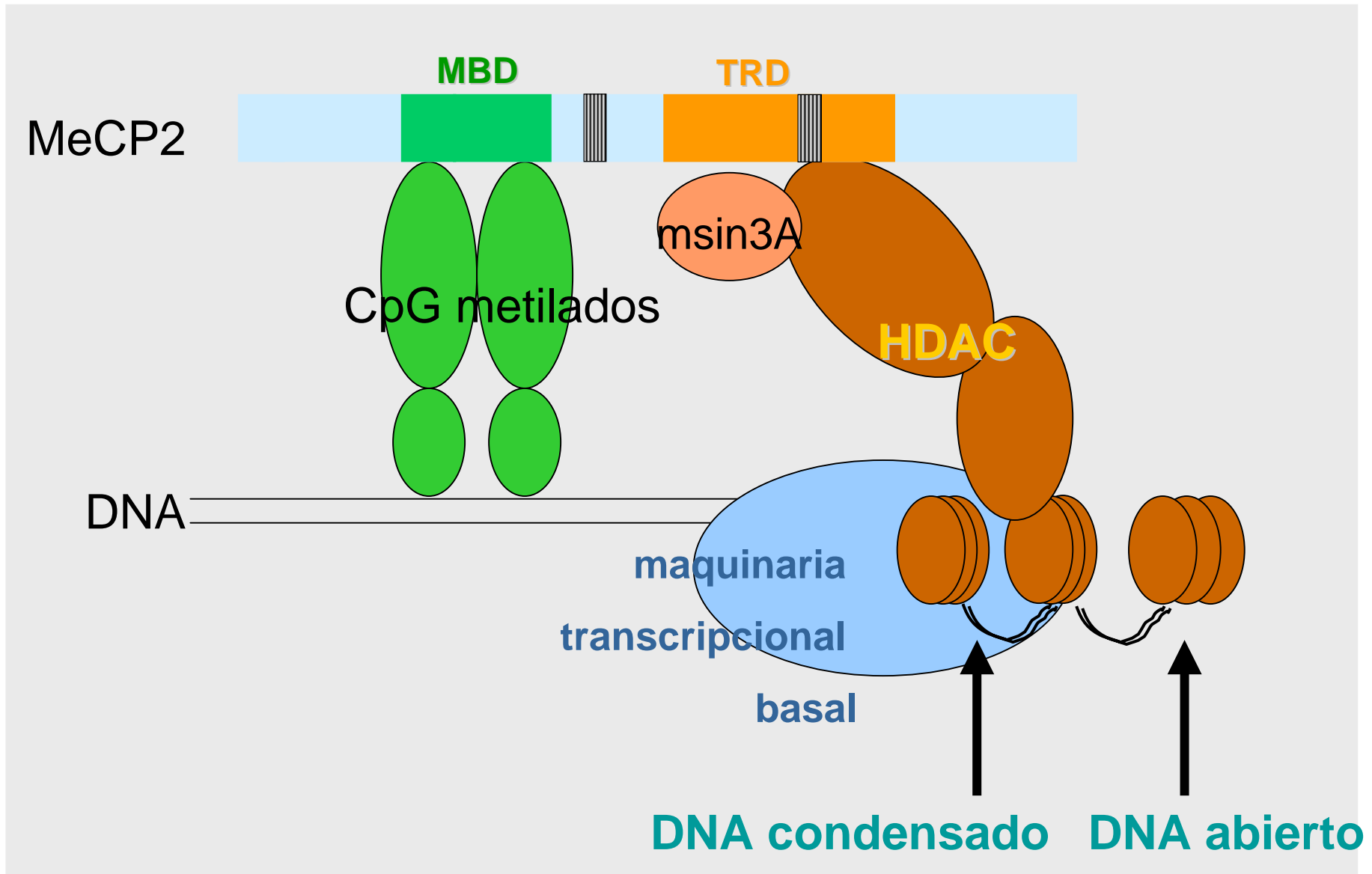
Esta regulación es especialmente importante en el desarrollo del cerebro

¿Cómo es este gen?

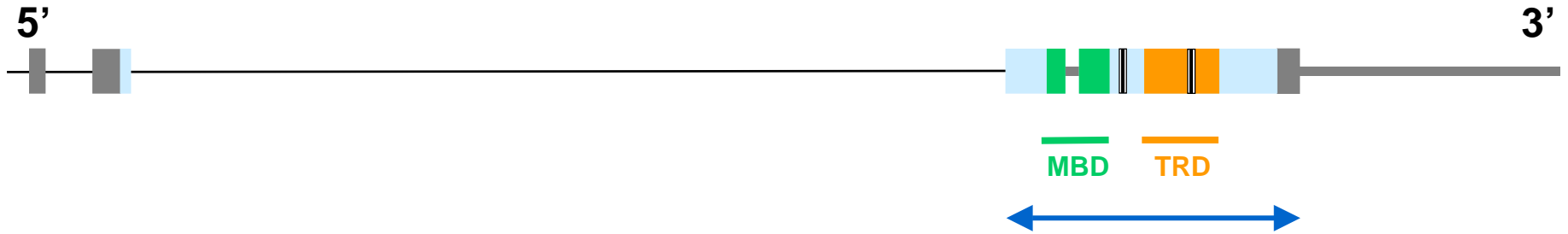
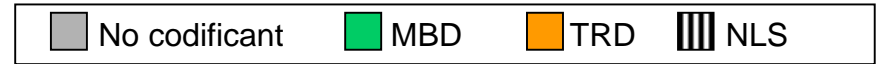
# ¿Cómo es este gen?



# ¿Cómo es la proteína?

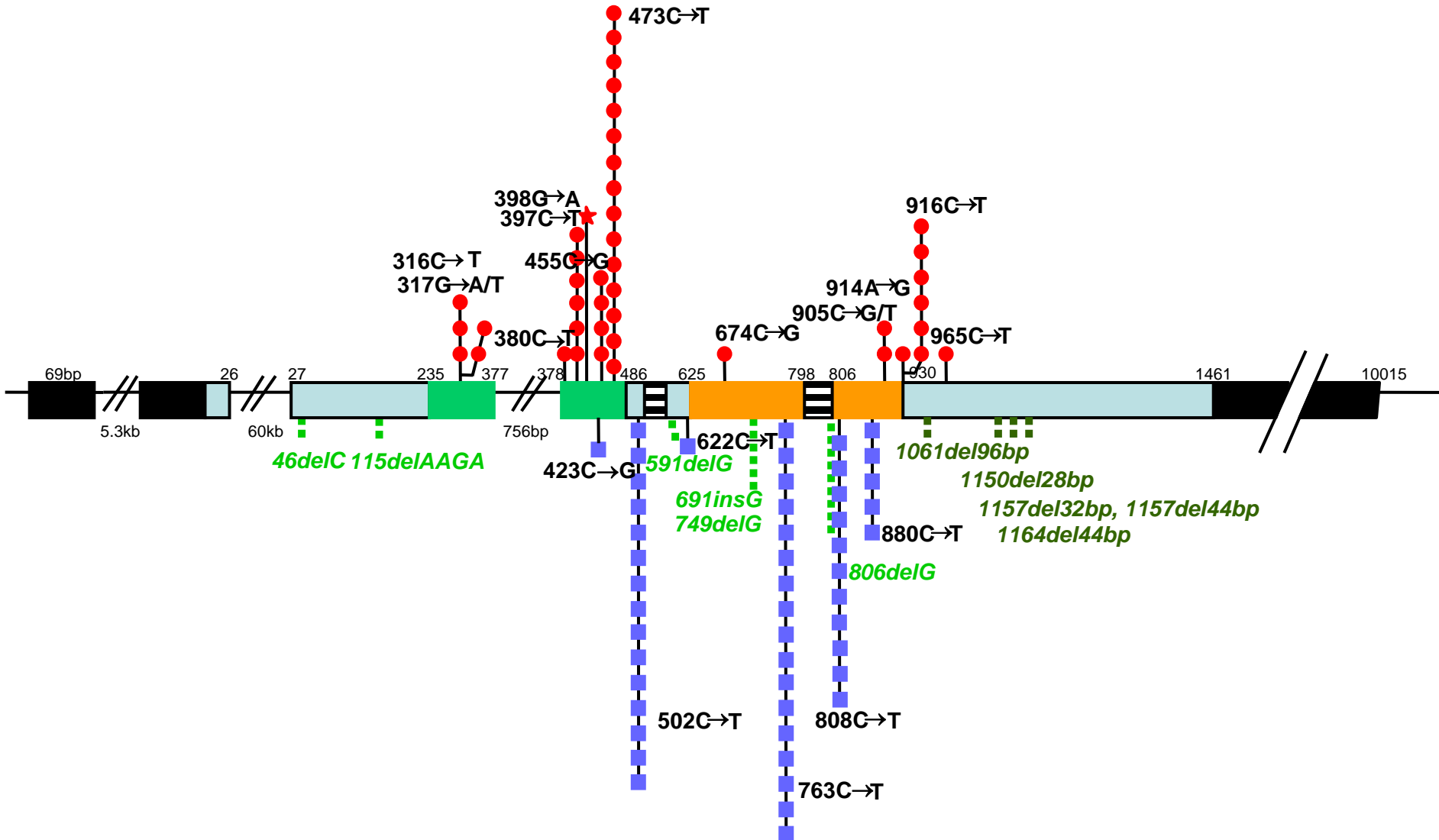


# Análisis de mutaciones en el gen *MECP2*

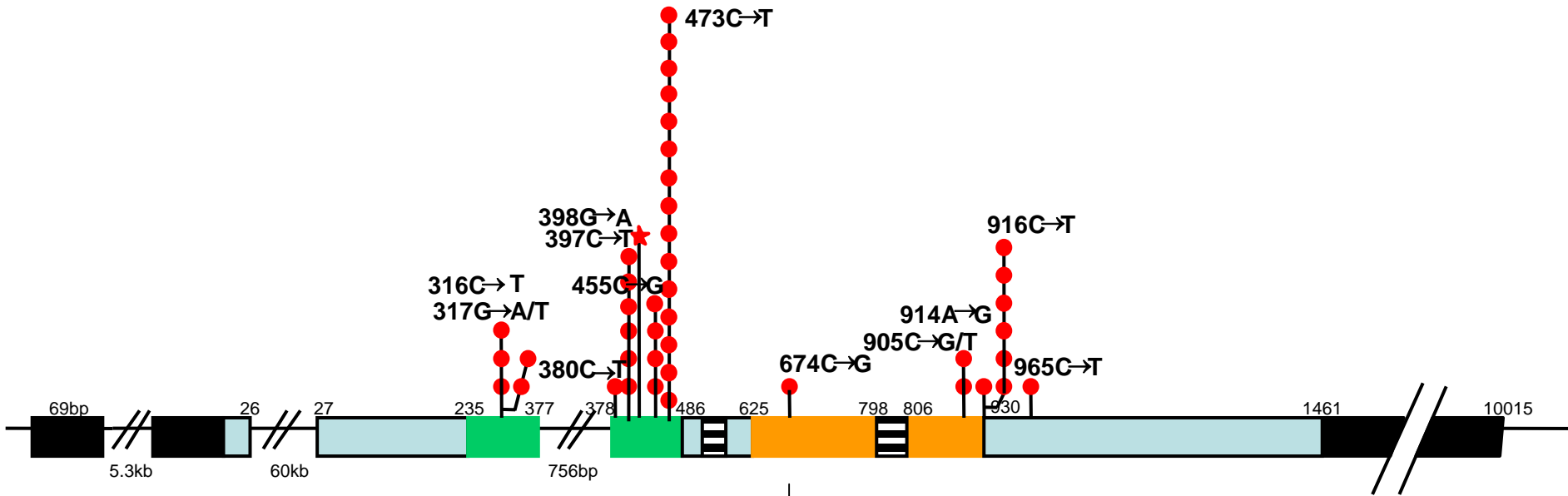


Búsqueda de mutaciones en la región codificante del gen *MECP2*  
(la región que será proteína y tendrá función)

# Análisis de mutaciones en el gen *MECP2*

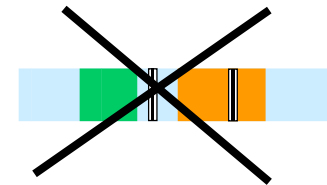
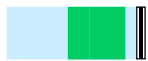
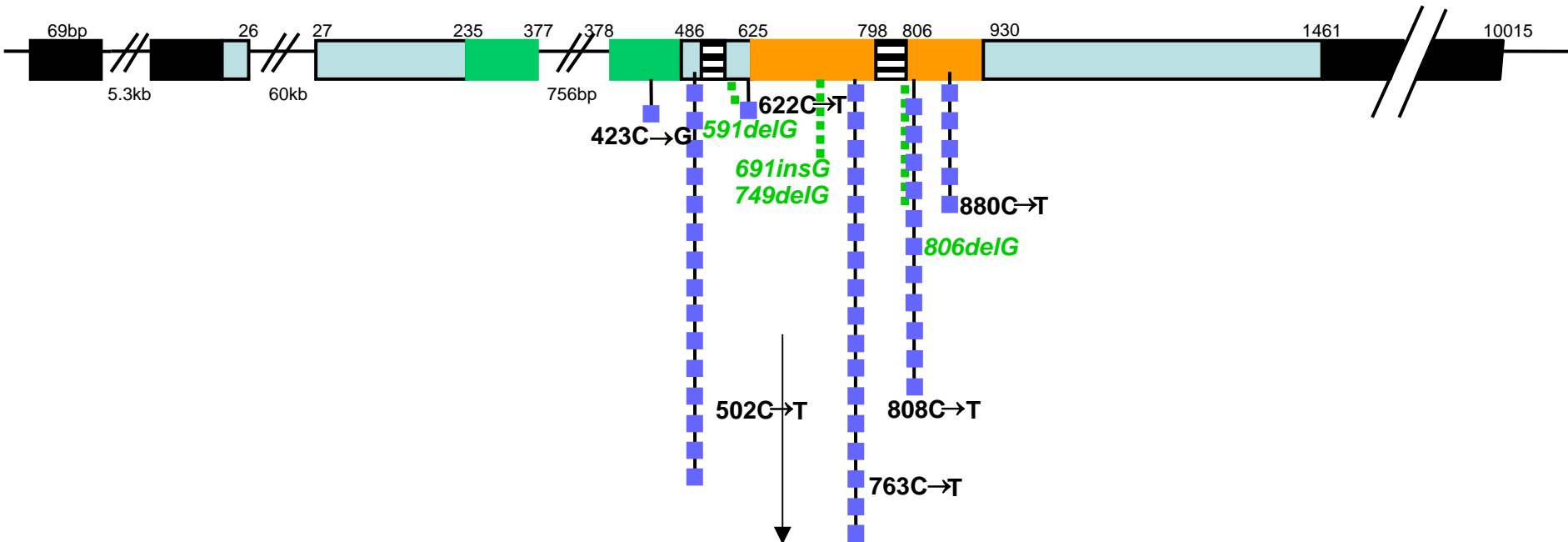


# Missense-mutaciones de cambio de sentido



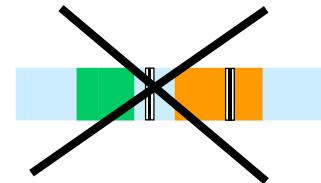
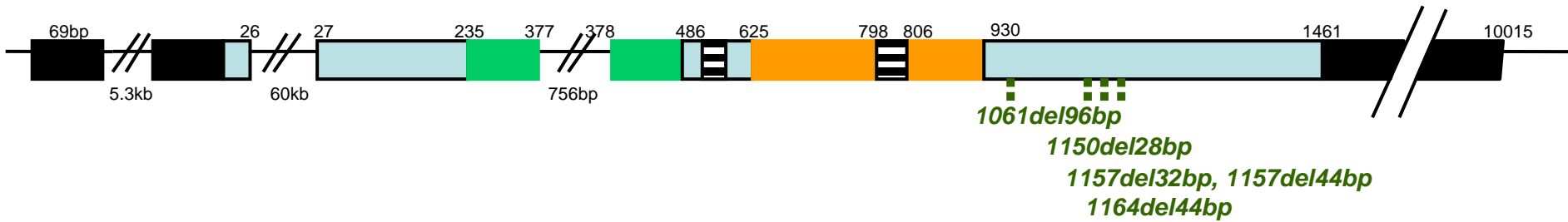
Causan proteína alterada o no producen proteína

# Nonsense-mutaciones de pérdida de sentido



Causan proteína truncada o no producen proteína

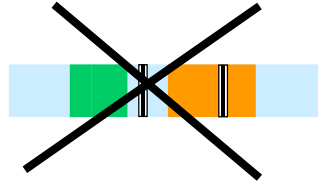
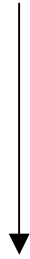
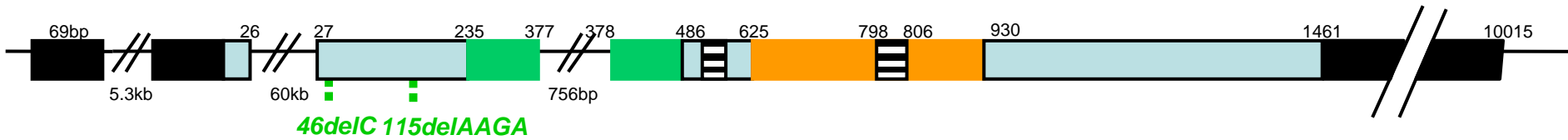
# Deleciones en C-ter



Causan proteína truncada o no producen proteína

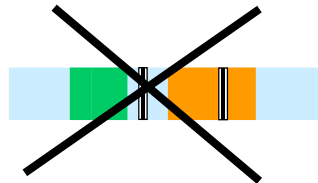
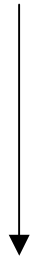
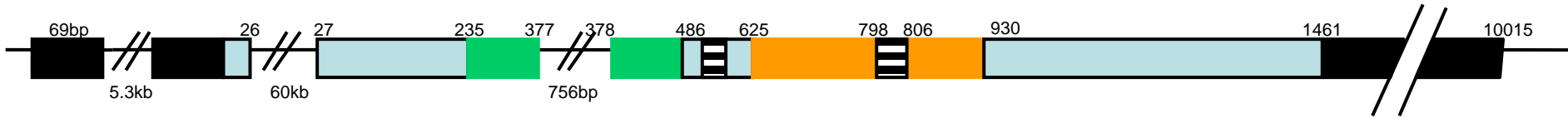


# Early deletions- deleciones tempranas



No producen proteína

# *Big deletions- grandes deleciones*



No producen proteína

# Análisis de mutaciones en el gen *MECP2*

	<b>RetttBASE (%)</b>	<b>Población española (%)</b>
N. pacientes con mutación	1275	118
<i>N. pacientes con mutación recurrente</i>	<i>1130 (88,6%)</i>	<i>96 (81,3%)</i>
Early deletions-delecciones tempranas	2%	1,7%
Missense-mutaciones de cambio de sentido	35,5%	37,3%
Nonsense-mutaciones de pérdida de sentido	53,7%	50,8%
Deletions Cter-delecciones en Cter	7,4%	5,7%
Big deletions-grandes delecciones	6%	3,4%

% de mutaciones detectado por nuestro grupo  
es el mismo al detectado a nivel mundial

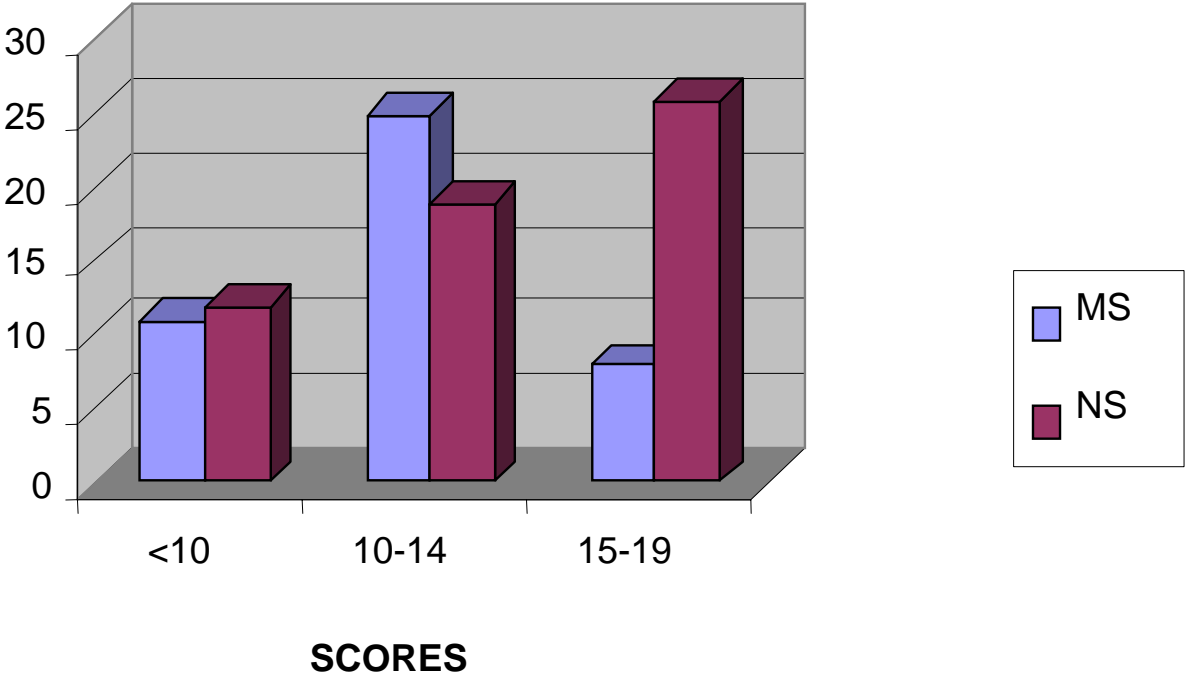
# Correlaciones genotipo-fenotipo

Pacientes portadoras de la misma mutación pueden tener formas clínicas distintas: p.e. la mutación T158M puede dar lugar a una forma clásica y a una forma congénita

Hemos separado las pacientes en dos grupos, dependiendo del tipo de mutación, y hemos visto que algunos rasgos clínicos se asocian a un tipo de mutación y no a otro

	<i>Missense</i> -Mutaciones que causan cambio de aminoácido (proteína alterada)	<i>Nonsense</i> -Mutaciones que causan proteína truncada (pérdida de proteína)
capacidad de sentarse y caminar	+++	+
disfunciones respiratorias	+	+++
severidad para la enfermedad	+	+++

# Gravedad de la enfermedad vs Tipo de mutación

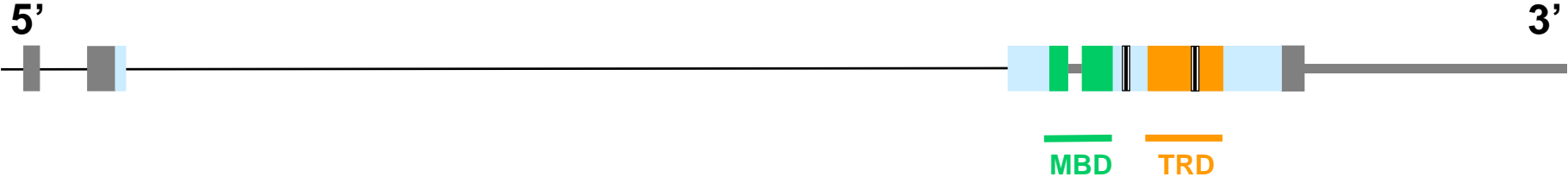


¿Qué pasa con las pacientes RTT sin mutación  
en la región no codificante del gen *MECP2*?

- Seguir buscando en el gen *MECP2*:
  - Buscar grandes deleciones, utilizando técnicas nuevas



# Seguir buscando en el gen *MECP2*



**Búsqueda de grandes deleciones**

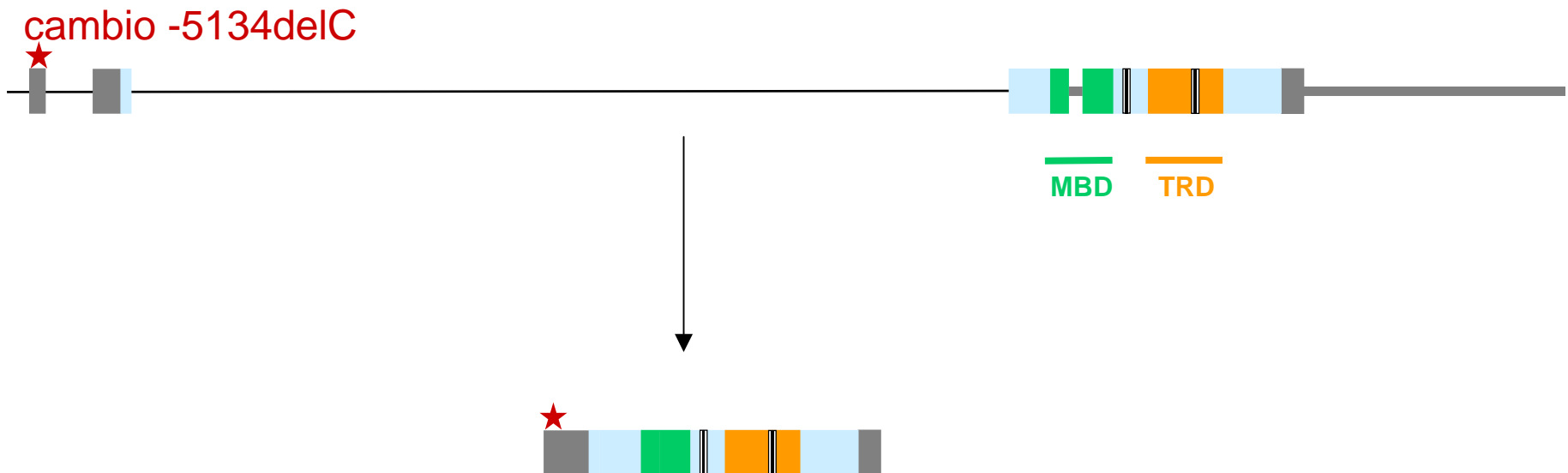
- Seguir buscando en el gen *MECP2*:
  - Buscar grandes deleciones, utilizando técnicas nuevas
  - Buscar en los exones 1 y 2
  - Buscar en la región promotora y 5'UTR



Hemos estudiado la región 5'UTR del gen *MECP2*

Hemos encontrado un cambio, y lo que queremos saber es:

¿qué efecto tiene en la enfermedad?



NORMAL

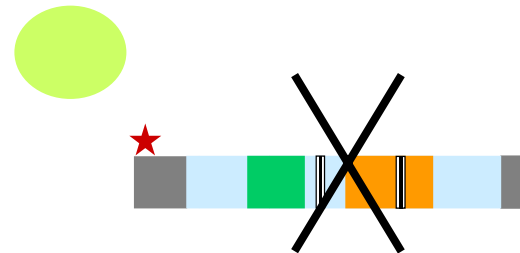
CON MUTACIÓN

FT

FT

+

+

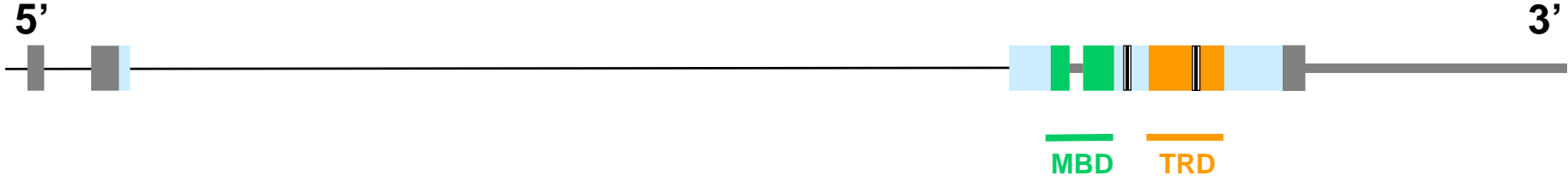
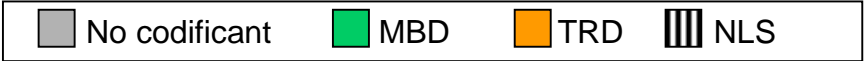


# Resultados preliminares

- \* el FT se deja de unir a MeCP2 reduciendo su expresión
- \* el FT es específico del Sistema Nervioso
- \* esta mutación en la región 5'UTR del gen *MECP2* podría ser la causant de RTT en la paciente

- Seguir buscando en el gen *MECP2*:
  - Buscar grandes deleciones, utilizando técnicas nuevas
  - Buscar en los exones 1 y 2
  - Buscar en la región promotora y 5'UTR
  - Buscar en la región 3'UTR

# Seguir buscando en el gen *MECP2*



←—————→  
**Búsqueda de grandes deleciones**



**Búsqueda de mutaciones  
en la región 5'UTR**



**Búsqueda de mutaciones  
en la región 3'UTR**



- Seguir buscando en el gen *MECP2*:
  - Buscar grandes deleciones, utilizando técnicas nuevas
  - Buscar en los exones 1 y 2
  - Buscar en la región promotora y 5'UTR
  - Buscar en la región 3'UTR
- Empezar a buscar en otros genes:
  - cyclin-dependent kinase like 5 (CDKL5)
  - Netrin G18

Médicos que han realizado el diagnóstico clínico y nos han remitido las muestras y protocolos clínicos.

Asociaciones Catalana y Valenciana de Síndrome de Rett.



A las pacientes, madres y padres que han colaborado en este estudio.

