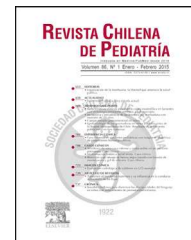




REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

www.elsevier.es/rchp



ACTUALIDAD

Bases moleculares del síndrome de Rett, una mirada actual



Gretta Pantaleón F.^a y Tamara Juvier R.^{b,*}

^a Departamento de Genética Molecular, Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba

^b Instituto de Neurología y Neurocirugía Prof. Rafael Estrada, La Habana, Cuba

Recibido el 4 de mayo de 2013; aceptado el 9 de febrero de 2015

Disponible en Internet el 1 de agosto de 2015

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Rett;
MECP2;
CDKL5;
FOXP1;
Trastorno del
neurodesarrollo;
Epilepsia precoz

Resumen El síndrome de Rett (SR) es un trastorno del neurodesarrollo que afecta casi exclusivamente a niñas y cursa secundariamente con autismo. Es poco frecuente y consta de 5 formas clínicas, una clásica y el resto atípicas que comprometen de manera general la habilidad manual, el lenguaje y la motricidad amplia unida a la aparición de estereotipias y epilepsia precoz. Con el objetivo de actualizar la información sobre SR, se aplicaron los descriptores de búsqueda Síndrome de Rett, genes y «Síndrome de Rett», «Rett Syndrome gene», «Rett Syndrome», «Rett Syndrome gene therapy» y «Rett Syndrome review». Se investigó en los archivos digitales PubMed, Hinari, SCIELO y Medline, y se consultaron los sitios web OMIM, ORPHANET, GeneMap, Genetests, Proteins y Gene, entre otros. Entre 1.348 artículos se seleccionaron 42, los cuales reportan 3 genes causantes del síndrome: *MECP2*, *CDKL5* y *FOXP1*. El gen *MECP2* está mutado en el 80% de los pacientes con SR clásico así como en el 40% de los afectados con alguna de sus formas atípicas. El SR con epilepsia precoz y la variante congénita se deben fundamentalmente a variaciones en los genes *CDKL5* y *FOXP1* respectivamente.

Conclusiones: El diagnóstico del SR se basa en criterios clínicos, sin embargo, los avances en la biología molecular y en la genética en particular han abierto el abanico de posibilidades diagnósticas a las diferentes formas clínicas que antes quedaban sin clasificar, a la vez que el análisis molecular permite confirmar el criterio clínico y aportar información en cuanto al pronóstico del paciente.

© 2015 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Chilena de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: juvier@infomed.sld.cu (T. Juvier R.).

KEYWORDS

Rett syndrome;
MECP2;
CDKL5;
FOXP1;
 Neurodevelopmental
 disorder;
 Early epilepsy

Molecular basis of Rett syndrome: A current look

Abstract Rett syndrome (RS) is a neurodevelopmental disorder that exclusively affects girls, and occurs along with autism. It is very uncommon, and has five distinct forms, one classic and the others atypical, which generally compromise manual skills, language, and mobility, and widely associated with the appearance of stereotypy and early epilepsy. With the aim of updating the information about RS, a search was performed in the computer data bases of PubMed, Hinari, SCIELO and Medline, as well as consulting other web sites including OMIM, ORPHANET, GeneMap, Genetests, Proteins and Gene, using the descriptors "Síndrome de Rett", "genes y Síndrome de Rett", "Rett Syndrome gene", "Rett Syndrome", "Rett Syndrome gene therapy", and "Rett Syndrome review". Of the 1,348 articles found, 42 articles were selected, which reported 3 genes causing the syndrome: *MECP2*, *CDKL5* and *FOXP1*. The *MECP2* gene is mutated in 80% of patients with classic RS, as well as in 40% of those affected by any of its atypical forms. RS with early epilepsy and the congenital variant are mainly due to variations in the *CDKL5* and *FOXP1* genes, respectively.

Conclusions: The diagnosis of RS is based on clinical criteria. However, the advances in molecular biology and genetics have opened a wide range of possibilities for diagnosing the different clinical forms that could not be classified before. Molecular analysis can help confirm the clinical criteria and provided information as regards the prognosis of the patient.

© 2015 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Chilena de Pediatría. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El síndrome de Rett (SR), descrito en 1966 por Andreas Rett¹ y definido clínicamente por Bengt Hagberg en 1983², es un trastorno del neurodesarrollo que afecta casi exclusivamente a niñas y cursa secundariamente con autismo. Su prevalencia no es bien conocida, pero se estima entre 0,5 y 1 de cada 10.000 recién nacidos³. Existe una *forma clásica* caracterizada por un período de normalidad seguido de pérdida parcial de la habilidad manual, el lenguaje y la motricidad amplia y aparición de estereotipias, y 4 formas atípicas: *regresión tardía*, *lenguaje conservado*, *epilepsia precoz* y *variante congénita*³.

Tras la identificación del gen *MECP2* en 1999 por Amir et al.⁴ fue posible la confirmación molecular de un gran número de pacientes con diagnóstico clínico de SR. Sin embargo, un 20% de las pacientes con *SR clásico* y un 60% con variantes atípicas^{5,6} no presentan mutaciones en este gen. La caracterización en 2005 del gen *CDKL5*, responsable de la mayoría de los casos con *epilepsia precoz* de este síndrome⁵, ha permitido el diagnóstico genético en un 3-10% de las pacientes sin diagnóstico molecular previo. Desde 2008, un nuevo gen, el *FOXP1*, se perfiló como responsable de la *variante congénita del SR*^{5,7-10}.

El diagnóstico de SR, tanto en su forma clásica como en sus variantes atípicas, se basa en los criterios clínicos, pero el diagnóstico molecular permite confirmar el mismo y aportar información en cuanto al pronóstico. La colaboración entre clínicos y genetistas facilitará la definición de un fenotipo característico de las distintas mutaciones³. Los criterios de exclusión incluyen otros síndromes que causen disfunción neurológica o retraso del desarrollo psicomotor en los primeros 6 meses de vida aunque también hay que tener presente las diferencias fenotípicas que presentan

las variantes atípicas del SR¹¹. Con el objetivo de resumir el estado actual del conocimiento acerca de las bases moleculares de este síndrome se realizó la presente revisión.

Metodología

Se realizó una búsqueda sobre el estado actual del SR, con especial énfasis en las bases genéticas del mismo. Se consultó bibliografías de alto impacto y reciente publicación. Se hicieron búsquedas a través de PubMed, Hinari, SCIELO, Medline y se consultaron páginas dedicadas a estos temas como OMIM, ORPHANET, GeneMap, Genetests, Proteins, y Gene, entre otros.

Los descriptores de búsqueda principales fueron: Síndrome de Rett, genes y Síndrome de Rett, Rett Syndrome gene, Rett Syndrome, Rett Syndrome gene therapy y Rett Syndrome review. Fueron encontrados 1.348 artículos relacionados con los descriptores utilizados; se restringió la búsqueda a los últimos 5 años lo cual redujo el número de artículos. Finalmente se tomaron aquellos reportes con aspectos novedosos sobre los diferentes genes y las proteínas involucradas, sus mutaciones y consideraciones sobre eventuales tratamientos como la terapia génica. De ellos se seleccionaron 42 publicados del 2010 al 2013.

Otros descriptores de búsqueda fueron los genes involucrados específicamente (*MECP2*, *CDKL5*, *FOXP1*) consultados principalmente en los sitios OMIM, ORPHANET, GeneMap, Genetests, Gene y RettBASE: IRSF *MECP2* Variation Database de la International Rett Syndrome Foundation. Estas últimas consultadas para la caracterización de los genes, sus principales mutaciones y las proteínas con sus características.

Formas clínicas, variaciones del defecto y sus causas

Síndrome de Rett clásico

El cuadro clínico cursa con un período prenatal y perinatal normal (exceptuando la *variante congénita*), y un desarrollo normal o casi normal durante los primeros meses de vida. Tras este período, entre los 3 meses y 3 años de vida se pierden las capacidades manuales propositivas, uno de los elementos característicos de la enfermedad, y se produce una regresión de las funciones psicomotoras y de la comunicación. El contacto ocular está muy limitado al igual que en la mayoría de los pacientes con autismo^{12,13}. Aunque es normal al nacimiento, el crecimiento del perímetro craneal sufre un descenso paulatino (que puede conducir a microcefalia) y que puede ser tan precoz como en los 3 primeros meses de vida, constituyendo a veces el primer signo del SR.

Entre el primer y tercer año de edad aparece la seña de identidad del SR: los movimientos estereotipados de las manos (característicamente de lavado, manos juntas, pero también de palmeteo o de aplausos, manos separadas). Pueden aparecer otras estereotipias tales como temblores, caídas bruscas, detención del movimiento, episodios de risa o gritos inmotivados. La marcha suele ser normal al inicio pero se va volviendo amplia y errática; es frecuente el balanceo de un lado a otro¹².

Algunos pacientes presentan desde el inicio de la enfermedad alteraciones neurológicas evidentes tales como ataxia del tronco, escoliosis neurógena, crisis convulsivas, alteraciones de la respiración, alteraciones gastrointestinales, disfunción piramidal, hipoacusia neurosensorial leve y neuropatía periférica, pero habitualmente dichos signos se presentan posteriormente de forma progresiva predominando en los primeros estadios de la enfermedad un trastorno generalizado del desarrollo capaz de simular un autismo¹³.

En esta enfermedad la invalidez es importante, y la falta de cuidados lleva característicamente a estos pacientes a la escoliosis deformante y a la desnutrición grave, por lo que la expectativa de vida está disminuida a pesar de que existen raros casos que han sobrepasado los 60 años de edad¹².

Los individuos que cumplen con la mayoría de los criterios diagnósticos de esta enfermedad son clasificados como pacientes con *SR clásico*. No obstante, el fenotipo es más variado de lo que se describió al principio ya que se han reportado 4 formas atípicas de la enfermedad³. La mayoría de estas variantes son, comparadas con la forma clásica, más leves, especialmente en el grado de disfunción motora¹², y se asocian con mucha menor frecuencia que la forma clásica a mutaciones del gen *MECP2* ya que se han descrito al menos otros 2 genes implicados: *CDKL5* y *FOXG1*³.

Síndrome de Rett con regresión tardía

La regresión del desarrollo psicomotor se manifiesta tardíamente, generalmente después de los 4 años de edad, y de forma más insidiosa.

Síndrome de Rett con lenguaje conservado

Tras la fase de regresión los pacientes consiguen pronunciar algunas palabras que fueron aprendidas antes de manifestarse la enfermedad (nunca adquiridas después de la fase de regresión).

Síndrome de Rett con epilepsia precoz

Los pacientes cumplen con los criterios de la forma clásica pero los síntomas comienzan antes de los 6 meses de edad y la presentación clínica inicial está dominada por las crisis epilépticas lo cual enmascara el diagnóstico.

Variante congénita del síndrome de Rett

No existe un período de normalidad en el desarrollo psicomotor, pero se cumplen los criterios del *SR clásico*. Cada vez se describen más casos¹².

Etiología

El *SR clásico*, así como las variantes con *regresión tardía* y *lenguaje conservado* son consecuencia, mayoritariamente, de mutaciones en el gen *MECP2* con herencia dominante ligada al cromosoma X³. Por otra parte, el *SR con epilepsia precoz* y la *variante congénita* se deben, fundamentalmente, a variaciones en los genes *CDKL5*³ y *FOXG1*³ respectivamente.

MECP2

Locus

El gen *MECP2* está mutado en el 80% de los pacientes con *SR clásico* así como en el 40% de los afectados con alguna de sus *formas atípicas* y se encuentra ubicado en el cromosoma X (Xq28)^{3,14}. El gen contiene 4 exones¹⁴ (fig. 1).

Acción del gen

Codifica la proteína 2 de unión de la metil-citosina-guanosina (*MECP2*)¹⁻¹⁴, una proteína nuclear altamente conservada¹⁵.

Producto génico

La proteína codificada tiene 485 aminoácidos y 53 kDa de peso molecular¹⁴ y se expresa en todo el organismo pero con más intensidad en el cerebro¹². Tiene 4 dominios: uno



Figura 1 Localización del gen *MECP2*.

altamente conservado de unión a CpG metilados (MDB) (en el genoma, la mayoría de los residuos de citosina en los dinucleótidos CpG están metilados) que consta de 85 aminoácidos, otro de represión de la transcripción (TRD), uno de señalización de localización nuclear (NLS) y un dominio de segmento carboxilo terminal (CTS)¹⁴.

Existen 2 isoformas, A y B, que difieren en las secuencias de sus extremos aminos terminales y en los sitios de inicio de la transcripción: la isoforma A es codificada por los exones 2, 3 y 4, y la B por el 1, 3 y 4^{14,16}.

La MECP2 tiene función reguladora ya que se une a regiones metiladas en el ADN, independientemente de la secuencia, y recluta represores y proteínas remodeladoras de la cromatina como HDAC tipos 1 y 2 y las metiltransferasas H3K9 y DNMT1 que forman el complejo correpresor SIN3A. Este complejo es responsable de la compactación de la cromatina y de la supresión de la transcripción génica de los promotores sometidos a su control^{15,17}. Sin embargo, el mapeo reciente de los sitios de unión al ADN de la proteína que nos ocupa ha mostrado que la mayoría de los promotores a los que se une no están metilados y permanecen activos lo cual indica que pueda tener otras funciones además del silenciamiento de la transcripción. Asimismo, esta proteína también se une a regiones específicas en los intrones y esto indica que puede representar un papel fundamental en el splicing o corte y empalme del ARN mensajero¹⁸.

La expresión de la MECP2 es especialmente alta en el cerebro y sus niveles cambian durante el desarrollo del sistema nervioso: son altos en la etapa embrionaria, bajos al nacimiento y luego comienzan a aumentar nuevamente¹⁵. Durante la infancia se observa un incremento de las neuronas corticales positivas para esta proteína, mientras que las estructuras más profundas muestran un porcentaje constante de neuronas positivas para ella desde las 35 semanas de edad gestacional. De esta forma, las regiones neuronales generadas de forma temprana y, por lo tanto, más maduras, expresan más intensamente la proteína durante el período posnatal inmediato. Los cambios más significativos en la expresión se producen en regiones que maduran después (como la corteza, el cerebelo o el hipocampo), correlacionándose dicho aumento en la expresión con la sinaptogénesis de estas regiones¹².

La MECP2 es fundamental para el mantenimiento y modulación de las sinapsis y la complejidad de las dendritas¹⁵, y es de vital importancia que esté sometida a una estricta regulación ya que a través de animales de laboratorio se ha observado enfermedad grave tanto por exceso como por defecto en la producción de dicha proteína y a edades diferentes¹⁹. Stuss et al.²⁰ demostraron que, en ratones, la ausencia de esta proteína no afectaba significativamente la estructura cerebral pero sí los procesos de maduración neuronal y sinaptogénesis al observarse alteraciones específicas en la morfología y función de las neuronas como, por ejemplo, una reducción en la ramificación de las dendritas¹⁵. En otro estudio se comprobó que la sobreexpresión de la proteína, también en ratones, producía un aumento de la complejidad dendrítica y de la longitud de los axones en las neuronas corticales, de lo que se ha deducido que dicha proteína regula directamente la maduración neuronal y la sinaptogénesis e influye en las elongaciones dendríticas y los procesos de ramificación²¹. Nguyen et al.²² han planteado que estas alteraciones morfológicas son consecuencia de la reducción

postranscripcional de proteínas cruciales para la función sináptica como los receptores de las cinasas CaMKII α/β , AMPA y la N-metil-d-aspartato y otras proteínas como la sinapsina¹⁸.

Estudios recientes han revelado que la pérdida de función de la MECP2 en ratones conduce a una reducción notable de las sinapsis en las neuronas del hipocampo. Notablemente, la reactivación de la proteína revierte el fenotipo patológico lo cual indica que el daño neuronal producto de alteraciones en la proteína puede ser reparado y esto, por supuesto, tiene importantes implicaciones terapéuticas¹⁸.

Tipos de mutaciones y consecuencia de su expresión

Mayormente las mutaciones son *de novo* por lo que el SR se presenta de forma esporádica en el 99% de los casos y el riesgo de la pareja de tener otro hijo afectado es inferior al 1%¹³.

Se han identificado más de 225 mutaciones en el gen *MECP2* aunque se encuentran solo 8 en el 70% de los pacientes con SR que cumplen completamente los criterios de consenso¹² (tabla 1). La gran mayoría de las mutaciones representan cambios de un único nucleótido pero, entre las mutaciones específicas, las deleciones e inserciones a pequeña escala representan el 60% de las mismas, las primeras agrupadas en la región C-terminal de *MECP2*¹².

Los signos y síntomas del SR son dependientes de la edad del paciente y se piensa que las diferentes mutaciones del gen *MECP2* producen una sinaptogénesis anormal en distintas etapas del desarrollo, es decir, que se produciría una alteración de la formación y maduración de las sinapsis debido a la imposibilidad por parte de una MECP2 mutada de poder suprimir la expresión de genes que deberían ser silenciados durante este proceso. Aunque la presencia de esta proteína no requiere la formación de sinapsis, la cantidad se incrementa conforme aumenta la formación de sinapsis. Las neuronas maduras que han formado sinapsis inducen niveles plenos de la proteína y en animales de experimentación se ha comprobado que posee una función biológica crítica en las etapas finales del desarrollo neuronal¹².

Varones con síndrome de Rett producto de mutaciones en MECP2

Inicialmente se pensaba que el SR al ser una enfermedad con herencia dominante ligada al cromosoma X tenía letalidad en varones, pero con el descubrimiento de los diferentes genes involucrados en dicha enfermedad y la posibilidad de un diagnóstico molecular para estos pacientes se comprobó la presencia de niños afectados. El fenotipo de estos niños afectados es extremadamente variable y usualmente más severo que en las niñas con SR¹⁴.

Los varones con mutaciones en *MECP2* se clasifican en 4 grupos¹⁴:

- Varones con cariotipo 47,XXY.
- Varones con cariotipo 46,XY con mutaciones en *MECP2* que causarían SR clásico en niñas pero que en ellos provocan la variante congénita y muerte temprana.
- Varones con cariotipo 46,XY con mutaciones en *MECP2* que no han sido reportadas en niñas.
- Varones con cariotipo 46,XY con niveles extremadamente elevados de la proteína MECP2 debido a duplicaciones.

Tabla 1 Algunas mutaciones en el gen *MECP2* y la proteína MeCP2 y las consecuencias de su expresión

Mutación	Exón del gen o dominio de la proteína afectado	Consecuencia de la mutación
ARG133CYS ARG106TRP PHE155SER	Dominio MDB	Disminuye capacidad de MeCP2 de unirse al ADN metilado
1152_1196del	Exón 3, dominio TRD	Origina codón de terminación
ARG270TER	Exón 3	Origina codón de terminación
766_780dup	Dominio TRD	Origina codón de terminación
ARG255TER	Dominio MDB	Mutación sin sentido, se asocia a fenotipos más severos
23_27dupCGCCG	Exón 1	Origina codón de terminación
30_31delCinsGA	Exón 1	Origina codón de terminación
488_489delGG	Exón 3	Origina codón de terminación
710delG	Exón 4	Origina codón de terminación

Otras mutaciones descritas son:
211_212delCC, 1159_1200del, 1159_1203del, ARG306CYS, 76delC, TYR141TER, GLU455TER, LEU100VAL, PRO152ALA, ALA2VAL

Fuente: OMIM On Line Mendellian Inheritance in Man¹⁴.

Correlación genotipo-fenotipo

El fenotipo de los pacientes con mutaciones en el gen *MECP2* depende de 2 factores: el patrón de inactivación del cromosoma X y el carácter y localización de la mutación¹⁵. Si el cromosoma X con la mutación en *MECP2* es favorablemente inactivado, se observa un fenotipo intermedio. Las variaciones en la región carboxilo terminal de la proteína conducen a un fenotipo menos severo^{15,23,24}. Además, los pacientes con mutaciones de cambio de sentido padecen habitualmente un síndrome menos severo y mejor desarrollo del lenguaje que aquellos con mutaciones sin sentido. Sin embargo, no se reportan niveles de afectación diferentes cuando las mutaciones ocurren en los dominios MDB o TRD, aunque sí se ha comprobado que cuando ocurren en estas regiones conducen a fenotipos mucho más graves ya que disminuyen la estabilidad de la *MECP2 in vivo* a la vez que afectan la capacidad de dicha proteína de reprimir la transcripción^{14,25}. Bartholdi et al.²⁶ reportaron que las mutaciones en el exón 1 del gen *MECP2* producen fenotipos más severos ya que afectan la expresión de la isoforma B la cual es más abundante en el cerebro que la A.

Otro fenotipo asociado a alteraciones en el gen *MECP2* es el que se obtiene como consecuencia de la duplicación completa del gen. Este fenómeno afecta fundamentalmente a varones, como se indicó anteriormente, y resulta en una profunda incapacidad intelectual, hipotonía, retraso del desarrollo psicomotor, crisis epilépticas y comportamiento autista, entre otros aspectos^{15,27,28}.

CDKL5

Locus

El gen *CDKL5* se encuentra mutado en la mayoría de los pacientes afectados con *SR con epilepsia precoz* y se localiza en el cromosoma X (Xp22.13)^{3,29} (fig. 2).

El gen contiene 24 exones distribuidos sobre 240 kb de ADN genómico³⁰. Los 3 primeros (1, 1a y 1b) no se traducen y constituyen diferentes sitios de inicio de la transcripción^{29,30}

por lo que la región codificante está comprendida entre los exones 2 y 21³⁰. En el año 2011, Fichou et al.³¹ descubrieron un nuevo exón al cual denominaron 16b por su localización entre los exones 16 y 17.

Acción del gen

Codifica la proteína cinasa dependiente de ciclina 5 (*CDKL5*)²⁹.

Producto génico

La proteína *CDKL5* está ampliamente distribuida en todos los tejidos del organismo aunque se encuentra en niveles mucho más elevados en el cerebro, especialmente en el período postnatal y en regiones como el hipocampo y la corteza^{15,32,33}.

Existen 2 isoformas con diferentes regiones no traducidas hacia el extremo 5' (5' UTR): la isoforma 1, que contiene el exón 1 y se expresa en gran cantidad de tejidos, y la 2, que contiene a los exones 1a y 1b y se expresa solamente en los testículos y el cerebro fetal. El transcrito principal genera una proteína de 1.030 aminoácidos y 115 kDa de peso molecular (*CDKL5*₁₁₅). Por otra parte, la *CDKL5*₁₀₇, en cuya secuencia codificadora permanece el intrón 18, está ampliamente distribuida en un gran número de especies, incluyendo los ratones, lo cual permite el estudio de las funciones de esta proteína en modelos animales³⁴.

La proteína *CDKL5* tiene un dominio catalítico en su extremo amino terminal (aminoácidos 13-297) y es la única, en la familia de las cinasas, que tiene una larga cola (con más de 600 aminoácidos) que no presenta similitud evidente con otros dominios proteicos pero con un alto grado de conservación ya que solo existen pequeñas variaciones en la región más externa de su extremo C-terminal entre las diferentes especies animales. Además de la región de unión al ATP y el sitio activo de la actividad cinasa sobre serina/treonina (aminoácidos 13-43 y 131-143 respectivamente), la proteína se caracteriza por tener un motivo Thr-Xaa-Tyr (TEY) en los aminoácidos 169-171 cuya fosforilación está normalmente



Figura 2 Localización del gen *CDKL5*.

Fuente: GeneMap.

involucrada en la activación de la función cinasa de la proteína. También presenta señales de importación y exportación nuclear (NLS y NES respectivamente) en su extremo carboxilo terminal³⁰.

La proteína *CDKL5* es una proteína nuclear pero también puede encontrarse en el citoplasma celular. Esta dualidad en cuanto a su localización está estrictamente regulada^{18,35}. Algunos autores proponen que la proteína se ubica inicialmente en el núcleo pero la pérdida de su dominio C-terminal aumenta su expresión a la vez que activa su actividad autofosforiladora, lo cual trae como consecuencia que comience a expresarse en el citoplasma²⁹. Sin embargo, Rusconi et al.³⁶ plantean que la salida de la proteína del núcleo es promovida por una activación del glutamato en el grupo de receptores N-metil-D-aspartato. En el citoplasma, la proteína desempeña funciones tan importantes como la regulación sobre la migración neuronal y la morfología de neuronas y dendritas^{18,37}.

La expresión de la proteína *CDKL5* se correlaciona, tanto *in vitro* como *in vivo*, con la maduración neuronal. Aun cuando los niveles de la proteína disminuyen en el cerebro adulto, estos son significativamente altos cuando se comparan con los que se encuentran en otros tejidos, por lo que es posible especular que dicha proteína desempeñe un papel fundamental en otras funciones neuronales. Por otra parte, la distribución intracelular de la *CDKL5* cambia durante el proceso de maduración neuronal pues se ha comprobado que la fracción nuclear aumenta en el cerebro adulto lo cual sugiere que la misma puede estar involucrada en la plasticidad sináptica. Asimismo, está demostrado que la cascada de señales derivadas de la actividad de esta proteína es fundamental en procesos como el aprendizaje, la ramificación de las dendritas y la formación del citoesqueleto de actina del citoplasma celular³⁰.

Ricciardi et al.³² propusieron que esta cinasa también pudiera estar involucrada indirectamente en el procesamiento del ARN mensajero al fosforilar a las proteínas encargadas del splicing o corte y empalme del ARN mensajero.

Datos clínicos, genéticos y biológicos validan la existencia, tanto *in vivo* como *in vitro*, de una estrecha colaboración entre la *CDKL5* y la *MECP2*, aunque aún no pueda definirse correctamente si es la primera la que tiene un control directo sobre la fosforilación y activación de la segunda o, por el contrario, es esta última la que regula la transcripción de la cinasa^{30,38}. No obstante, es indudable la cooperación de ambas proteínas en la regulación de la expresión génica (existe evidencia de que la *MECP2* recluta a *CDKL5*, junto a otras proteínas, para formar un complejo de unión al ADN con actividad cinasa²⁹) lo cual explica la similitud entre los fenotipos derivados de las mutaciones en estos 2 genes. Además, la expresión de la cinasa aumenta considerablemente en la etapa posnatal al igual que ocurre con la *MECP2* en el cerebro de ratones adultos^{18,35}.

Tabla 2 Algunas mutaciones descritas en el gen *CDKL5*³⁰

Mutaciones

39delT; 183delT; 163_166delGAAA; 275_276insAA; 800_801delAT; 838_847del10; 865insA; 903_904dupGA; 964dupA; 1079delT; 1311dupC; 1892_1893dupTA; 2014insC; 2016delC; 2045_2046delAGins18; 2066delC; 2323_2324delGA; 2343delG; 2362-2366delAAGAAA y 2635_2636delCT

G20R; A40V; R59X; N71D; I72N; I72T; Q118X; H127R; V132G; L142X; C152F; R158; R175S; R178P; R178W; R178Q; P180L; S196L; E203D; E203X; L220P; L227R; T288I; C291Y; L302F; Q347X; S413X; R550X; R559X; E570X; V718M; Q834X; R952X y R970X

Fuente: Kilstrup-Nielsen et al.³⁰.

Tipos de mutaciones y consecuencias de su expresión

En el gen *CDKL5* se han descrito varias mutaciones que incluyen grandes y pequeñas deleciones, mutaciones de cambio de sentido, mutaciones sin sentido, corrimientos del marco de lectura y variaciones que afectan los mecanismos normales de corte y empalme³⁰ (tabla 2).

Al analizar la distribución de las mutaciones de cambio de sentido, resulta evidente que se localizan fundamentalmente en el dominio catalítico lo cual confirma la importancia de la actividad cinasa de esta proteína para el correcto desarrollo y/o función del cerebro. Por el contrario, las mutaciones que provocan la formación de proteínas truncadas pueden encontrarse en cualquier lugar del gen y, por tanto, pueden obtenerse proteínas de diferentes pesos moleculares. La relevancia del no bien caracterizado extremo C-terminal de la proteína se sugiere por el hecho de que un gran número de variantes patogénicas involucran esta región³⁰.

Estudios recientes han revelado que solamente una pequeña fracción de las mutaciones descritas en el gen *CDKL5* es responsable del fenotipo característico del SR ya que la mayoría son la causa de la encefalopatía epiléptica de comienzo temprano^{15,39,40}. Esto se corresponde con lo reportado por Russo et al.⁴¹ quienes identificaron solamente 7 mutaciones en el gen *CDKL5* en pacientes con *SR con epilepsia precoz*: 2 mutaciones de cambio de sentido, 2 en sitios de splicing, un corrimiento del marco de lectura, una mutación sin sentido y una inserción.

Todas las mutaciones asociadas a fenotipos severos causan pérdida de la actividad cinasa de la proteína²⁹.

Correlación genotipo-fenotipo

Hasta el momento, no se ha podido establecer una clara correspondencia entre genotipo y fenotipo para las diferentes mutaciones descritas en el gen *CDKL5*. Algunos reportes indican que las mutaciones en el extremo C-terminal originan variantes fenotípicas menos severas que las que ocurren



Figura 3 Localización del gen *FOXG1*.

Fuente: GeneMap.

en el dominio catalítico³⁰ y que las mutaciones sin sentido producen síntomas menos graves que las mutaciones de cambio de sentido o en sitios de splicing²⁹. Sin embargo, otros autores apuntan que la mutación no se corresponde con la gran heterogeneidad clínica presente en algunos pacientes. Weaving et al.⁴², al estudiar a 2 hermanas gemelas idénticas genéticamente con mutaciones en el gen *CDKL5*, comprobaron que los fenotipos eran significativamente diferentes y sugieren que tales divergencias puedan deberse a la participación de factores ambientales y/o epigenéticos desconocidos que afecten la expresión del gen en estudio³⁰.

A partir de la caracterización de proteínas *CDKL5* truncadas en sus extremos C-terminales se ha podido establecer una función reguladora para su larga cola de aminoácidos. De hecho, parece actuar como supresora de la actividad catalítica de la proteína y como moduladora de su localización celular ya que se ha comprobado que los mutantes L879X y R781X confinan a la proteína al núcleo por lo que puede inferirse que la última porción de la proteína tiene como función la localización citoplasmática de la proteína³⁰.

También es importante destacar que, contrario a lo que estaba establecido hasta el momento, reportes recientes indican que no existen diferencias clínicas en cuanto a severidad de los síntomas entre varones y hembras afectados con SR producto de mutaciones en este gen^{30,43,44}.

FOXG1

Locus

El gen *FOXG1* se encuentra mutado en la mayoría de los pacientes afectados con la *variante congénita del SR* y se localiza en el cromosoma 14 (14q12)^{3,45} (fig. 3).

El gen contiene 5 exones y no tiene intrones⁴⁶. El dominio N-terminal presenta una región rica en prolina y glutamina que es específica de los mamíferos⁴⁵.

Acción del gen

Codifica la proteína *FOXG1* (antes llamada *brain factor 1* o BF-1), que actúa como factor represor de la transcripción^{3,15,45} al reclutar a las proteínas Groucho y KDM5B que inhiben la expresión de determinados genes¹⁵.

Producto génico

La proteína *FOXG1* tiene 476 aminoácidos y 4 isoformas⁴⁶.

Presenta expresión restringida al cerebro y al tejido testicular⁵. En el período fetal actúa sobre el neuroepitelio telencefálico, el área nasal de la retina y el nervio óptico. Es fundamental para la correcta regulación del desarrollo del cerebro y del telencefalo a partir del cual se forma la corteza cerebral y los ganglios basales⁴⁷. También se expresa en el cerebro maduro y Florian et al.⁴⁸ sugieren que promueve la supervivencia de neuronas posmitóticas diferenciadas¹⁵. En las regiones frontales favorece la proliferación de ciertos precursores e inhibe la neurogénesis prematura^{8,9}.

Tabla 3 Mutaciones en el gen *FOXG1* causantes de la *variante congénita de SR* y las consecuencias de su expresión

Mutación	Consecuencia de la mutación
TRP255TER	Afecta a las 4 isoformas de la proteína Origina codón de terminación
969delC	Afecta a las 4 isoformas de la proteína
TRY208TER	Origina codón de terminación
PHE215LEU	-
TRP308TER	Origina codón de terminación
TRP400TER	Origina codón de terminación. Conduce a fenotipos menos graves ya que se ha comprobado que pacientes con esta mutación tienen actividad residual de la proteína Foxg1 ⁷
460_461dupG	Es una duplicación de G después de 7 nucleótidos G ubicados de manera consecutiva. Es la mutación que se encuentra con mayor frecuencia en los pacientes con <i>variante congénita del SR</i> por lo que se piensa que este sitio constituya un punto caliente para mutaciones en gen <i>FOXG1</i> ²⁶

Tipos de mutaciones y consecuencia de la expresión

Solamente se han descrito 7 mutaciones en el gen *FOXG1* causantes de la *variante congénita del SR* y en todos los pacientes analizados han constituido mutaciones *de novo*^{45,46}. Todos los individuos afectados se caracterizan por la ausencia de un período normal de desarrollo luego del nacimiento y por una severa microcefalia^{15,47,49,50}.

Kortum et al.⁵¹ reportaron que la mayoría de las mutaciones son cambios de un único nucleótido aunque también se encuentran deleciones y duplicaciones (tabla 3).

Correlación genotipo-fenotipo

La búsqueda de una relación genotipo-fenotipo en los pacientes con mutaciones en el gen *FOXG1* resulta difícil por los pocos casos descritos hasta el momento. La evolución de estos niños no ha permitido relacionar la localización de la mutación en el gen con la gravedad de las manifestaciones clínicas, ya que pacientes con mutaciones condicionantes de proteínas truncadas en los mismos dominios activos, y en localizaciones muy próximas, presentan expresiones clínicas muy diferentes³.

Algunas estrategias terapéuticas

Hasta el momento no existe un tratamiento directo y curativo para el SR. Numerosas estrategias terapéuticas han sido exploradas en modelos animales y se ha comprobado

que, mayoritariamente, la disminución en la severidad de los síntomas depende de cuán temprano se administren los diferentes medicamentos. Fármacos como la despiramina, el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 y los agonistas parciales de los receptores TrkB son empleados para disminuir los síntomas y prolongar las expectativas de vida de los diferentes tipos de mutantes⁵².

El entendimiento incompleto de la adecuada correlación entre genotipo y fenotipo para los diferentes genes involucrados y los mecanismos de acción de la proteína MECP2 continúan impidiendo el desarrollo de terapias racionales para el SR, por lo que una estrategia basada en el tratamiento directo sobre las causas subyacentes del mismo resultaría realmente atractiva. En este sentido, la terapia génica, o sea, la inserción de copias de la variante nativa del gen *MECP2* en células con ausencia de la MECP2 normal, representa una opción potencial de tratamiento para los pacientes con SR ya que se ha demostrado que, en ratones, la activación posnatal de *MECP2* conduce a un fenotipo menos agresivo lo cual indica que aspectos característicos del síndrome pueden ser reversibles y potencialmente prevenibles si son tratados tempranamente^{53,54}. Por otro lado, la inactivación de este gen en ratones adultos conduce a un fenotipo similar al del SR lo cual sugiere la participación de la proteína en el funcionamiento de las neuronas adultas⁵⁵. Por tanto, para que la terapia génica sea realmente efectiva no solo es necesario garantizar la expresión de copias funcionales de *MECP2* en el cerebro sino también mantener los niveles correctos de la proteína derivada exógenamente⁵⁵.

En estudios recientes, Gadalla et al.⁵⁶ demostraron que el tratamiento con AAV9/*MECP2* (gen *MECP2* de origen humano insertado en un vector viral), administrado directamente al cerebro de ratones machos con dicho gen inactivado, resulta en la expresión de una MECP2 normal a niveles que llevan a una reducción significativa de la severidad fenotípica así como a una prolongación sustancial de la expectativa de vida. Los autores concluyen que futuros estudios en ratones hembras heterocigóticas, además de la necesidad de la aparición de herramientas que permitan detectar con mayor sensibilidad las diferentes variantes fenotípicas en esta especie animal, son aspectos fundamentales a desarrollar antes de que pueda considerarse la aplicación de este procedimiento en seres humanos⁵⁶.

Por su parte, Schaevitz et al.⁵⁷ realizaron un estudio para determinar la eficacia de la acetil-L-carnitina (ALC) en ratones con desórdenes del neurodesarrollo similar al SR ya que es bien conocido que la misma produce un mejoramiento de las funciones motoras y cognitivas en un gran número de modelos animales a través de mecanismos que incluyen la expresión de neurotrofinas y el mejoramiento de las funciones mitocondriales⁵⁸. Los autores comprobaron que la ALC es capaz de atenuar gran cantidad de síntomas en los mutantes *MECP2* en mayor medida que la mayoría de las terapias farmacológicas utilizadas hasta el momento y sin efectos adversos aparentes. Además, este es el primer estudio en reportar un mejoramiento significativo en la morfología de las dendritas (en el SR, la longitud y complejidad de las mismas están disminuidas en regiones del cerebro como la corteza y el hipocampo) lo cual puede ser consecuencia de varias de las funciones de la ALC tales como la producción de un incremento en la síntesis y liberación de acetil-colina, glutamato

y dopamina⁵⁸. Por otra parte, Schaevitz et al. hacen especial énfasis en la importancia de la administración temprana de ALC (durante el período crítico de desarrollo cortical y de formación de sinapsis) ya que comprobaron que la suplementación con ALC se volvía menos efectiva a medida que progresaban los síntomas. Concluyen que la administración de ALC en el período de desarrollo equivalente al tercer trimestre de embarazo en humanos (antes del nacimiento y en etapas tempranas luego de este) permitiría la obtención de mejores resultados en la prevención del desarrollo de los síntomas clásicos del SR por lo que debería considerarse el diagnóstico prenatal de mutaciones en el gen *MECP2* y de los niveles de expresión de la proteína como parte de los programas de detección de enfermedades genéticas⁵⁷.

Consideraciones finales

El diagnóstico del SR, tanto en su forma clásica como en sus variantes atípicas, se basa en los criterios clínicos. No obstante, los avances en la biología molecular y en la genética en particular han abierto el abanico de posibilidades diagnósticas a las diferentes formas clínicas que antes quedaban sin clasificar, a la vez que el análisis molecular permite confirmar el criterio clínico y aportar información en cuanto al pronóstico del paciente.

En la revisión realizada se encontraron 1.348 artículos relacionados con este síndrome, de los cuales se seleccionaron 42 dedicados exclusivamente a las bases moleculares del mismo, publicados en el período comprendido entre el 2010 y 2013, representando el 72% de los artículos citados. Otros 16 artículos fueron revisados.

En toda la bibliografía consultada se reportaron 3 genes causantes del síndrome (*MECP2*, *CDKL5*, *FOXP1*) con numerosas mutaciones relacionadas.

Se describió que el gen *MECP2* está mutado en el 80% de los pacientes con SR clásico así como en el 40% de los afectados con alguna de sus formas atípicas (*regresión tardía* y *lenguaje conservado* mayoritariamente) y se han identificado más de 225 mutaciones en el mismo; de ellas solo 8 se encuentran en el 70% de los pacientes con SR que cumplen completamente los criterios de consenso para el diagnóstico. Por otra parte, el SR con *epilepsia precoz* y la *variante congénita* se deben, fundamentalmente, a variaciones en los genes *CDKL5* y *FOXP1* respectivamente.

En la actualidad no existe un tratamiento directo y curativo para el SR aunque numerosas estrategias terapéuticas han sido exploradas en modelos animales. Muchos son los estudios que intentan el uso de la terapia génica o el aporte de algunas sustancias desde etapas tempranas de la vida, pero a pesar de los prometedores resultados, aún diferentes factores imposibilitan el uso y aplicación de estos procedimientos en humanos.

Una estrecha colaboración entre clínicos, genetistas e investigadores facilitará el diagnóstico de los pacientes con SR, la identificación de las distintas mutaciones y abrirá nuevas puertas en el manejo de esta infrecuente afección.

Conflicto de intereses

Este trabajo cumple con los requisitos sobre consentimiento/asesentimiento informado, comité de ética,

financiamiento, estudios animales y sobre la ausencia de conflictos de intereses según corresponda.

Referencias

1. Rett A. Über ein zerebral-atrophisches síndrome bei hyperammonemie. *Wien Med Wochenschr.* 1966;116:723–6.
2. Hagberg B, Aicardi J, Diaz K, Ramos O. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia and loss of purposeful hand use in girls: Rett' syndrome. Report of 35 cases. *Ann Neurol.* 1983;14:471–9.
3. Roche-Martínez A, Gorotina E, Armstrong-Morón J, Sanz-Capdevilla O, Pineda M. *FOXP1*, un nuevo gen responsable de la forma congénita del Síndrome de Rett. *Rev Neurol.* 2011;52:597–602.
4. Amir RE, van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Franke U, Zoghbi HY. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked *MECP2* encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet.* 1999;23:185–8.
5. Jacob FD, Ramaswamy V, Andersen J, Bolduc FV. Atypical Rett syndrome with selective *FOXP1* deletion detected by comparative genomic hybridization: Case report and review of literature. *Eur J Hum Gen.* 2009;17:1577–81.
6. Weaving LS, Christodoulou J, Williamson SL, et al. Mutations of *CDKL5* cause of severe neurodevelopmental disorder with infantile spasms and mental retardation. *Ann J Hum Genet.* 2004;75:1079–93.
7. Philippe C, Amsellem D, Francannet C, et al. Phenotypic variability in Rett syndrome associated with *FOXP1* mutations in females. *J Med Genet.* 2010;47:59–65.
8. Mencarelli MA, Spanhol-Roseto A, Artuso R, et al. Novel *FOXP1* mutations associated with the congenital variant of Rett syndrome. *J Med Genet.* 2010;47:49–53.
9. Bahi-Buisson N, Nectoux J, Girard B, et al. Revisiting the phenotype associated with *FOXP1* mutations: Two novel cases of congenital Rett variant. *Neurogenetics.* 2010;11:241–9.
10. Le Guen TN, Nectoux J, Boddart N, et al. A *FOXP1* mutation in a boy with congenital variant of Rett syndrome. *Neurogenetics.* 2011;12:1–8.
11. OMIM on line Mendelian inheritance in man. OMIM Entry–312750–RETT SYNDROME; RTT [última actualización 2011].
12. Campos-Castello J, Fernández-Mayorales DM, Muñoz-Jareño N, San Antonio-Arce V. Síndrome de Rett: 50 años de historia de un trastorno aún no bien conocido. *Medicina.* 2007;67:531–42.
13. Percy AK, Lane JB. Rett syndrome: Clinical and molecular update. *Curr Opin Pediatr.* 2004;16:670–7.
14. OMIM on line Mendelian inheritance in man. OMIM Entry–300005–METHYL–CpG–BINDING PROTEIN 2; *MECP2* [última actualización 2011].
15. Gos M. Epigenetic mechanisms of gene expression regulation in neurological diseases. *Acta Neurobiol Exp.* 2013;73:19–37.
16. Fichou Y, Nectoux J, Bahi-Buisson N, et al. The first missense mutation causing Rett syndrome specifically affecting the *Mecp2.e1* isoform. *Neurogenetics.* 2009;10:127–33.
17. Banerjee A, Castro J, Sur M. Rett síndrome: genes, sinapsis, circuits and therapeutics. *Front Psychiatry.* 2012;3:34.
18. Bassani S, Zapata J, Gerosa L, Moretto E, Murrú L, Passafaro M. The neurobiology of X-linked intellectual disability. Neuroscientist published online 2 July 2013. Disponible en: <http://nro.sagepub.com/content/early/2013/07/02/1073858413493972>
19. Segawa M, Nomura Y. Rett syndrome. *Curr Opin Neurol.* 2005;18:97–104.
20. Stuss DP, Boyd JD, Levin DB, Delaney KR. *MeCP2* mutations results in compartment-specific reductions in dendritic branching and spine density in layer 5 motor cortical neurons of YFP-H mice. *PLoS One.* 2014;7:e31896.
21. Jugloff DG, Jung BP, Purushotham D, Logan R, Eubanks JH. Increased dendritic complexity and axonal length in cultured mouse cortical neurons overexpressing methyl-CpG-binding protein *Mecp2*. *Neurobiol Dis.* 2005;19:18–27.
22. Nguyen MV, Du F, Felice CA, et al. *MeCP2* is critical for maintaining mature neuronal networks and global brain anatomy during late stages of postnatal brain development and in the mature adult brain. *J Neurosci.* 2012;32:10021–34.
23. Ravn K, Roende G, Duno M, et al. Two new Rett syndrome families and review of the literature: Expanding the knowledge of *MECP2* frameshift mutations. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:58.
24. Temudo T, Santos M, Ramos E, et al. Rett syndrome with and without detected *MECP2* mutations: An attempt to redefine phenotypes. *Brain Dev.* 2011;33:69–76.
25. Schanen C, Houwink E, Dorrani N, et al. Phenotypic manifestations of *MECP2* mutations in classical and atypical Rett syndrome. *Ann J Med Genet.* 2004;126A:129–40.
26. Bartholdi D, Klein A, Weissert M, et al. Clinical profiles of four patients with Rett syndrome carrying a novel exón 1 mutation or genomic rearrangement in the *MECP2* gene. *Clin Genet.* 2006;69:319–26.
27. Ramocki MB, Tavyev YJ, Peters SU. The *MECP2* duplications syndrome. *Am J Med Genet A.* 2010;152A:1079–88.
28. Van Esch H. *MECP2* duplication syndrome. En Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al, eds. *GeneReviews*TM [Internet]. Seattle, WA: University of Washington, Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1284/>
29. OMIM on line Mendelian inheritance in man. OMIM Entry – 300203 – CYCLIN – DEPENDENT – KINASE – LIKE 5; *CDKL5* [última actualización 2011].
30. Kilstrup-Nielsen C, Rusconi L, la Montanara P, et al. What we know and would like to know about *CDKL5* and its involvement in epileptic encephalopathy. *Neural Plasticity* published online. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/728267>
31. Fichou Y, Nectoux J, Bahi-Buisson N, Chelly J, Bienvenu T. An isoform of the severe encephalopathy-related *CDKL5* gene, including a novel exón with extremely high sequence conservation, is specifically expressed in brain. *J Hum Genet.* 2011;56:52–7.
32. Ricciardi S, Kilstrup-Nielsen C, Bienvenu T, Jacqueline A, Landsberger N, Broccoli V. *CDKL5* influences RNA splicing activity by its association to the nuclear speckle molecular machinery. *Hum Molec Genet.* 2009;18:4590–602.
33. Chen Q, Zhu YC, Yu J, et al. *CDKL5*, a protein associated with Rett syndrome, regulates neuronal morphogenesis via Rac1 signaling. *J Neurosci.* 2010;30:12777–86.
34. Williamson SL, Giudici L, Kilstrup-Nielsen C, et al. A novel transcript of cyclin-dependent kinase-like 5 (*CDKL5*) has an alternative C-terminus and is the predominant transcript in brain. *Hum Genet.* 2012;131:187–200.
35. Rusconi L, Salvatoni L, Giudici L, et al. *CDKL5* expression is modulated during neuronal development and its subcellular distribution is tightly regulated by the C-terminal tail. *J Biol Chem.* 2008;283:30101–11.
36. Rusconi L, Kilstrup-Nielsen C, Landsberger N. Extrasynaptic N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor stimulation induces cytoplasmic translocation of the *CDKL5* kinase and its proteasomal degradation. *J Biol Chem.* 2011;286:36550–8.
37. Ricciardi S, Ungaro F, Hambrock M, et al. *CDKL5* ensures excitatory synapse stability by reinforcing NGL-1-PSD95 interaction in the postsynaptic compartment and is impaired in patient iPSC-derived neurons. *Nat Cell Biol.* 2012;14:911–23.
38. Carouge D, Host L, Aunis D, Zwiller J, Anglard P. *CDKL5* is a brain *MeCP2* target gene regulated by DNA methylation. *Neurobiol Dis.* 2010;38:414–24.

39. Bahi-Buisson N, Bienvenu T. *CDKL5*-related disorders: From clinical description to molecular genetics. *Mol Syndromol*. 2012;2:137–52.
40. Fehr S, Wilson M, Downs J, et al. The *CDKL5* disorder is an independent clinical entity associated with early-onset encephalopathy. *Eur J Hum Genet*. 2013;21:266–73.
41. Russo S, Marchi M, Cogliati F, et al. Novel mutations in the *CDKL5* gene, predicted effects and associated phenotypes. *Neurogenetics*. 2009;10:241–50.
42. Weaving LS, Chistodoulou J, Williamson SL, et al. Mutations of *CDKL5* cause a severe neurodevelopmental disorder with infantile spasms and mental retardation. *Am J Human Genet*. 2004;75:1079–93.
43. Liang JS, Shimojima K, Takayama R, et al. *CDKL5* alterations leads to early epileptic encephalopathy in both genders. *Epilepsia*. 2011;52:1835–42.
44. Mei D, Marini C, Novara F, et al. Xp22.3 genomic deletions involving the *CDKL5* gene in girls with early onset epileptic encephalopathy. *Epilepsia*. 2010;51:647–54.
45. OMIM on line Mendelian inheritance in man. OMIM Entry–613454–RETT SYNDROME, CONGENITAL VARIANT [última actualización 2011].
46. OMIM on line mendelian inheritance in man. OMIM Entry–164874–FORKHEAD BOX G1; FOXG1 [última actualización 2011].
47. Guerrini R, Parrini E. Epilepsy in Rett syndrome, and *CDKL5*-and *FOXG1*-gene-related encephalopathy. *Epilepsia*. 2012;53:2067–78.
48. Florian C, Buih-Buisson N, Bienvenu T. *FOXG1*-related disorders. From clinical descriptions to molecular genetics. *Mol Syndromol*. 2012;2:153–63.
49. Roche-Martínez A, Gerotina E, Armstrong-Moron J, Sanz-Capdevila O, Pineda M. *FOXG1*, a new gene responsible for the congenital form of Rett syndrome. *Rev Neurol*. 2011;52:597–602.
50. Van der Aa N, van der Bergh M, Ponomarenko N, Verstralte L, Ceulemans B, Storm K. Analysis of *FOXG1* is highly recommended in male and female patients with Rett syndrome. *Mol Syndromol*. 2011;1:290–3.
51. Kortum F, Das S, Flindt M, et al. The core *FOXG1* syndrome phenotype consists of postnatal microcephaly, severe mental retardation, absent language, dyskinesia and corpus callosum hypogenesis. *J Med Genet*. 2011;48:396–406.
52. Bozdagi O, Tavassoli T, Buxbaum JD. Insulin-like growth factor-1 rescues synaptic and motor deficits in a mouse model of autism and developmental delay. *Mol Autism*. 2013;4:9.
53. Gadalla KK, Bailey ME, Cobb SR. MeCP2 and Rett syndrome: Reversibility and potential avenues for therapy. *Biochem J*. 2011;439:1–14.
54. Cobb S, Guy J, Bird A. Reversibility of functional deficits in experimental models of Rett syndrome. *Biochem Soc Trans*. 2010;38:498–506.
55. McGraw CM, Samaco RC, Zoghbi HY. Adult neural function requires MeCP2. *Science*. 2011;333:186.
56. Gadalla KK, Bailey ME, Spike RC, et al. Improved survival and reduced phenotypic severity following AAV9/MECP2 gene transfer to neonatal and juvenile male MeCP2 knockout mice. *Mol Ther*. 2013;21:18–30.
57. Schaevitz LR, Nicolai R, Lopez CM, et al. Acetyl-L-carnitine improves behavior and dendritic morphology in a mouse model of Rett syndrome. *PLoS One*. 2012;7:e51586, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0051586>.
58. Jones LL, McDonald DA, Borum PR. Acylcarnitines: Role in brain. *Prog Lipid Res*. 2010;49:61–75.

Bibliografía recomendada

Otros sitios consultados:

1. ORPHANET (Disponible en: <http://www.orphandb.com>)
2. GeneMap (Disponible en: <http://www.omim.org/search/advanced/geneMap>)
3. Genetests (Disponible en: www.genetests.org)
4. Proteins (Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/>)
5. Gene (Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>)
6. Gene Reviews (Disponible en: www.genereviews.org)
7. RettBASE: IRSF MECP2 Variation Database (Disponible en: <http://mecp2.chw.edu.au/>)
8. OMIM (Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>)