

Media Contacts:

Rett Syndrome Research Trust

Monica Coenraads
Executive Director
monica@rsrt.org
203.445.0041

BCC Partners (for RSRT)

Karen L. Bergman
650.575.1509 cell/ kbergman@bccpartners.com
Susan Pietropaolo
845.638.6290; 201.923.2049 cell
spietropaolo@bccpartners.com

UN TRASPLANTE DE MEDULA OSEA DETIENE SINTOMAS EN MODELOS DE SINDROME DE RETT

Los resultados resaltan el componente inmunológico del Trastorno de Espectro Autista

Trumbull, Connecticut, Marzo 18, 2012 -- Un documento publicado en línea hoy en *Nature* describe los resultados del uso de un trasplante de medula ósea (TMO) para reemplazar células defectuosas del sistema inmunológico en modelos de Síndrome de Rett. El procedimiento detuvo muchos síntomas severos en el trastorno incluyendo la respiración y movimiento anormal y extiende significativamente la expectativa de vida de los ratones modelos de Rett. Explorando la función de las microglia defectuosas en *Mecp2* (proteína 2 de unión a CpG metilados o su denominación en inglés, methyl-CpG binding protein 2), la proteína codificada por el “gen Rett”, el investigador principal Jonathan Kipnis, Ph.D. y su equipo de la Escuela de Medicina de la Universidad de Virginia, descubrieron un completo y novedoso enfoque para este devastador síndrome neurológico. El trabajo fue solventado por la Fundación Para la Investigación del Síndrome de Rett (RSRT, sus siglas en inglés) y RSRT UK.

El Síndrome de Rett, el más afectado físicamente de los trastornos del espectro autista, está causado por mutaciones al azar del gen *MECP2*. Afectando predominantemente a niñas, sus síntomas usualmente se manifiestan entre los 6 y 18 meses de edad, cuando comienza una aterradora regresión. Los niños pierden habilidades adquiridas del lenguaje y su uso funcional de las manos, aparecen movimientos deteriorados entre otros síntomas del Rett. Estos pueden incluir trastornos respiratorios, temblores como del Parkinson, severa ansiedad, convulsiones, problemas digestivos y circulatorios y una amplia gama de anomalías del sistema nervioso autónomo y ortopédicas. Aunque la mayoría de los niños sobreviven hasta la adultez, muchos están vinculados a una silla de ruedas, dependen de tubos para su alimentación, son incapaces de comunicarse y requieren de total cuidado de por vida.

Kipnis fue atraído al Síndrome de Rett desde su perspectiva de neurocientífico especializado en inmunología. “Lo que comenzó como una curiosidad intelectual” explica, “se ha convertido en un compromiso personal para estudiar la correlación entre la función neurológica y el sistema inmunológico en el Síndrome de Rett. El impacto del TMO en tantos síntomas diferentes ha desencadenado una avalancha de experimentos que ahora estamos persiguiendo a toda velocidad”.

El cerebro está en su mayor parte compuesto de varios tipos de células glia, las cuales tienen complejas funciones que incluyen sostener un entorno saludable para el crecimiento y mantenimiento neuronal. Las microglia son pequeñas células glia que participan en la respuesta inmunológica del cerebro. Uno de sus roles es limpiar los residuos normales del cerebro a través del proceso de fagocitosis. Kipnis y su equipo descubrieron que cuando las microglia carecen de *Mecp2* funcionando correctamente, son incapaces de ejecutar este crucial deber efectivamente. Debido a que las microglia derivan de células inmunológicas progenitoras, es posible reemplazarlas a través de un trasplante de medula ósea.

El primer autor Noël Derecki y sus colegas comenzaron su trabajo con ratones modelos machos, los cuales carecen de Mecp2. Estos ratones carentes de Mecp2 imitan el trastorno humano, con síntomas neurológicos que comienzan alrededor de las 4 semanas de edad y con una expectativa de vida de solo 8 semanas. El tratamiento con radiación fue administrado en la semana 4, seguido de un trasplante de medula ósea de ratones normales (tipo silvestre). A medida que el injerto –la migración y repoblación de nuevas microglia– tiene lugar, los ratones Rett comenzaron a crecer en lugar de empeorar. El tamaño del cuerpo y cerebro se aproximaron a los de los ratones silvestres, mejoraron el andar y la movilidad significativamente. No había signos de los severos temblores observados en los ratones sin tratar. Apneas y otras irregularidades respiratorias disminuyeron notablemente. El mayor de estos ratones tiene ahora casi un año. El trabajo con ratones hembras Rett en estadios más avanzados de la enfermedad esta actualmente en curso.

Gail Mandel, Ph.D., cuya investigación del Rett se focaliza en los astrocitos, otro tipo de células glia afectadas por mutaciones en MECP2, comenta “Un aspecto fascinante de estos descubrimientos es el dato que sugiere que el déficit en las propiedades envolventes de microglia es un aspecto crucial de la neuropatología del Rett. Sera ahora necesario desarrollar ensayos celulares para determinar todas las formas en que estas células inmunológicas están reforzando las funciones neuronales y si pueden ser aprovechadas terapéuticamente”. La Dra. Mandel es Científico Senior del Instituto Vollum y Profesora en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular en la Escuela de Medicina de Oregon en la Universidad de Ciencia y Salud de Oregon y es Investigadora del Instituto Médico Howard Hughes.

Mónica Coenraads, Directora Ejecutiva de la Fundación para la Investigación del Síndrome de Rett (RSRT) agregó, “He estado en contacto con el Dr. Kipnis casi diariamente desde que trajo su propuesta original a la RSRT, y he estado asombrada de ver el detenimiento del desarrollo de esta brutal enfermedad. Una pregunta que surge, por supuesto, es si reemplazando las células inmunológicas defectuosas con microglia sana a través de un trasplante de medula ósea podría detener o aminorar los síntomas ya existentes en humanos. Sabemos de un caso en que una niña con Síndrome de Rett quien fue tratada por leucemia adquirió considerables habilidades de comunicación después de un trasplante de medula ósea y fue capaz de conversar con su madre por primera vez un su vida. La RSRT se encuentra en el proceso de explorar el trasplante de medula ósea como modalidad de tratamiento, con plena conciencia de la seriedad de tal ensayo. En investigación, somos tomadores de riesgo. En la aplicación clínica, somos conservadores y examinaremos esto cuidadosamente a medida que surja mas información”.

Noël Derecki agregó, “Nuestros alentadores resultados nos señalan cuan sorprendentemente tratable puede ser este trastorno, al menos en el laboratorio. Estamos actualmente explorando como el trasplante de medula ósea podría afectar a los síntomas Rett una vez que han avanzado y si hay otras formas eficaces de modular las respuestas inmunológicas y sus consecuentes efectos en el sistema nervioso central”.

El documento de autoria de Noël C. Derecki, James C. Cronk, Zhenjie Lu, Eric Xu, Stephen B.G. Abbott, Patrice G. Guyenet y Jonathan Kipnis, se titula “*Wild type microglia arrest pathology in a mouse model of Rett Syndrome*” doi: 10.1038/nature 10907

Acerca de la Fundación para la Investigación del Síndrome de Rett

La Fundación para la Investigación del Síndrome de Rett es la principal organización a nivel global dedicada exclusivamente a la investigación del Síndrome de Rett y los trastornos relacionados a MECP2. Nuestra meta es la cura de niños y adultos que de otro modo van a sufrir los efectos de este trastorno por el resto de sus vidas. Para conocer más sobre la Fundación por favor visita www.ReverseRett.org (sitio en ingles)

Nuestros socios en el apoyo de este trabajo son padres de organizaciones alrededor del mundo, incluyendo Rett Syndrome Research & Treatment Foundation (Israel), Skye Wellesley Foundation (UK), Stichting Rett Syndrome (Holland), Rett Syndrom Deutschland e.V. y organizaciones norteamericanas y The Kate Foundation for Rett Syndrome Research, Girl Power 2 Cure y Rocky Mountain Rett Association.