



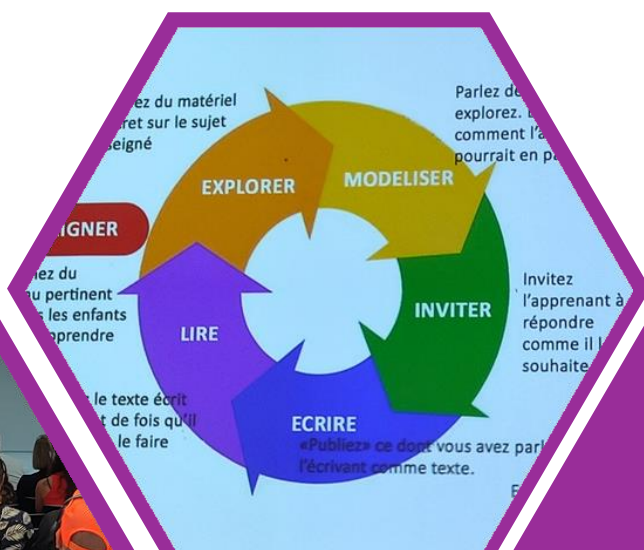
Asociación Española
ENTIDAD DE UTILIDAD PÚBLICA

Informe

7ª Conferencia Europea del Síndrome de Rett

Octubre 7-8, 2023

Marseille, Francia



Elaborado por:

- Laura Kanapieniene
- Pedro Rocha

Índice

Día 1. Resumen	3
Sesión: Compromiso Colectivo con las Enfermedades Raras.....	4
Sesión: Historia Natural y Comorbilidades	8
Día 2. Resumen	18
Sesión: Terapias innovadoras para el síndrome de Rett	19
Sesión: Apoyo médico y paramédico	21
Asamblea General de RSE	26

Día 1

Resumen

El primer día de la 7ª Conferencia Europea sobre el Síndrome de Rett, celebrada en Marsella, Francia, se caracterizó por sesiones informativas y presentaciones que abordaron diversos aspectos relacionados con las enfermedades raras y, específicamente, el Síndrome de Rett.

En la sesión sobre el "Compromiso Colectivo con las Enfermedades Raras", se destacó la importancia de los planes nacionales para las enfermedades raras y de la atención integral a lo largo de toda la vida, así como el cribado neonatal y el Protocolo Nacional de Diagnóstico para el Síndrome de Rett, resaltando la necesidad de una atención integral y coordinada, así como recomendaciones específicas para abordar diversas comorbilidades. La jornada también incluyó presentaciones sobre el trofinetide, primer medicamento aprobado para tratar los síntomas del Síndrome de Rett. Asimismo, se exploraron investigaciones sobre la desregulación del gen NEAT1 en el síndrome, revelando su potencial terapéutico. La perspectiva de los padres fue destacada en una presentación que profundizó en las experiencias y desafíos de cuidar a hijos con el síndrome a lo largo de la vida.

En la sesión sobre "Historia Natural y Comorbilidades", se abordaron temas cruciales como la investigación genética, la epilepsia, los problemas respiratorios y la disautonomía, proporcionando una visión integral de los desafíos médicos asociados con el Síndrome de Rett. La jornada concluyó con un optimismo esperanzador hacia ensayos clínicos más rápidos y tratamientos efectivos en el futuro.



Compromiso Colectivo con las Enfermedades Raras



DATOS DE SALUD APLICADOS A LAS ENFERMEDADES RARAS

ANNE-SOPHIE LAPOINTE
Francia

La presentación abordó el contexto de las enfermedades raras, resaltando desafíos como errores diagnósticos, información limitada, dispersión geográfica y acceso al tratamiento. Francia ha implementado tres planes para abordar estas cuestiones, siendo el tercer plan el que se enfoca en la atención integral a lo largo de toda la vida. El objetivo de este plan es agilizar el diagnóstico, innovar en métodos de tratamiento, mejorar la calidad de vida y autonomía de los pacientes, y estructurar los datos. Además, se destacaron pautas específicas de atención para el síndrome de Rett en Francia. Durante la sesión, se mencionaron las Redes Europeas de Referencia de España para las Epilepsias Raras y los Trasplantes, así como datos del registro nacional francés de enfermedades raras, conocido como BNDMR. La conclusión puso de relieve que el Plan 4 se enfocará en acciones como el cribado neonatal, así como innovaciones y tratamientos, marcando un paso importante hacia la mejora continua en el abordaje de las enfermedades raras.

How to promote RD Research ?

- Identify ongoing research projects and existing research resources so as to share the results and make the best use of these efforts
- Continue to identify needs and priorities for basic, clinical, translational and social research making a link with centres of expertise
- Create new additional financial resources for research
- Cover biomedical, public health and social research,
- Foster participation of new researchers in EU-funded projects on RD
- Promote public-private partnership (help the bench-to-bed transfer)
- Find appropriate funding mechanisms for the long-term sustainability of research infrastructures such as biobanks, databases, registries, clinical research infrastructure... because of the nature of rarity
- Involve patients, a prerequisite to develop the knowledge, to raise awareness and to ensure the dialogue between all actors

07/10/2023 27

Compromiso Colectivo con las Enfermedades Raras



PNDS O CENTRO RETT

NADIA BAHI-BUISSON

Francia

La ponencia exploró la creación del Protocolo Nacional de Diagnóstico (PNDS) para el Síndrome de Rett, desarrollado a través de una exhaustiva revisión de literatura y la valiosa contribución de expertos. Se subrayó el papel fundamental de los médicos generales en el plan de tratamiento, destacando su capacidad para referir a pacientes con Síndrome de Rett a especialistas según sus necesidades específicas. La presentación hizo hincapié en la importancia de realizar exámenes de detección de comorbilidades durante la pubertad y la edad adulta, con el objetivo de optimizar el desarrollo, proporcionar tratamiento temprano y prevenir emergencias. Además, se ofrecieron recomendaciones para diversos problemas médicos, abordando aspectos como la motricidad, trastornos respiratorios y problemas gastrointestinales. Se destacó que, dado que los problemas respiratorios carecen de un tratamiento específico exceptuando la apnea del sueño, los médicos generales deben concentrarse en detectar ésta y evaluar su impacto en su estado de salud. La sesión también abordó cuestiones cardíacas, gastrointestinales, desnutrición, osteopenia, escoliosis, problemas ortopédicos y otras comorbilidades asociadas, subrayando la necesidad de contar con Centros Rett en Francia dedicados a ofrecer una atención integral y coordinada, con un enfoque integral en diversos aspectos cruciales como la comunicación, el control de la epilepsia, el uso de las manos, la marcha, el sueño, la respiración y los movimientos intestinales. A pesar de estas necesidades, se señaló la ausencia actual de un Centro Rett en Francia.

The French national rare disease registry data

Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR)

The BNDMR was created as part of the second National Plan for Rare Diseases. Its aim is to collect from all expert centers on rare diseases in France a Minimal Data Set (MDS), either from a web app (BaMaRa) or from the electronic health record (EHR). In the end, these data are sent to the BNDMR data warehouse to allow national analyses.

LOCAL

1 Personal access
Patients' monitoring
Local activity monitoring
Annual reporting

Hospital EHR → Connector (MDS) → BaMaRa (1 per hospital) → MDS → BNDMR Warehouse

NATIONAL

2 Analysis platform
Epidemiological studies
Eligible patients identification for clinical trials
Care facilities need/offer
Genital breakdown, activity
Mortality studies
Medico-economic studies*
Therapeutical observance**
Patient care pathways*

BNDMR Warehouse → INS → Health data national system

Rare diseases coding in the BNDMR

To identify the patients' rare disease(s), the BNDMR uses the Orphanet nomenclature (July 2021 version). Each clinical entity is assigned a unique identifier that is stable over time: the ORPHA code. ORPHA codes are organised into three classification levels: disease groups, diseases and disease subtypes.

Orphanet nomenclature classification levels representation

ASSISTANCE HÔPITALIAUX



PLANIFICANDO PARA EL FUTURO. ASOCIACIÓN EUROPEA DEL SÍNDROME DE RETT

REBECCA JENNER
Reino Unido

En su presentación, Becky desarrolló los objetivos de RSE, destacando su compromiso con el respaldo a asociaciones emergentes en países más pequeños y el desarrollo de infraestructura clave. Se subrayó la importancia de identificar y conectar con familias afectadas por el síndrome de Rett, ya que esto no solo proporciona información valiosa a las compañías farmacéuticas, sino que también contribuye a mostrar de manera integral el espectro de este síndrome. Rett Syndrome Europe está inmerso en colaboraciones con la Agencia Europea del Medicamento, demostrando un enfoque proactivo hacia la promoción de la investigación y el tratamiento del síndrome. Además, se mencionó que tres padres interesados serán capacitados para negociar directamente con la agencia, subrayando la participación activa de la comunidad en la toma de decisiones.

Pedro Rocha también introdujo la intrigante idea de un proyecto de registro de pacientes, un componente crucial para recopilar datos esenciales que respalden la investigación continua y el desarrollo de tratamientos eficaces.





TROFINETIDE - TRATAMIENTO PARA EL SÍNDROME DE RETT

KATHIE BISHOP

San Diego, Estados Unidos

Patrocinado por ACADIA

El fármaco trofinetide, comercializado como Daybue, emerge como el primer y único medicamento aprobado para abordar los síntomas del síndrome de Rett en personas de 2 años en adelante, abarcando tanto a niñas como a niños. Acadia ha adquirido los derechos mundiales del trofinetide de Neuren y planea buscar la aprobación del medicamento tanto en el Reino Unido como en la Unión Europea. Están comprometidos a obtener la aprobación y enfatizan la importancia de la participación de organizaciones de pacientes europeos y padres.

Kathie Bishop señala que no se esperan más ensayos clínicos en Europa, aunque se planifican reuniones con reguladores para garantizar que los datos actuales sean suficientes para la Agencia Europea del Medicamento. Los ensayos clínicos Levander y LILAC, que emplearon cuestionarios de comportamiento del síndrome de Rett y evaluaciones CGI-I realizadas por cuidadores y médicos, respectivamente, revelaron mejoras en los síntomas específicos observados en las niñas participantes. El estudio LILAC no reportó efectos secundarios nuevos, y las mejoras persistieron en los resultados. Además, se brindan recomendaciones a los médicos para gestionar la diarrea en los pacientes (un efecto secundario muy frecuente), y se está trabajando en el desarrollo de una nueva versión de Daybue sin colorante rojo y otros ingredientes que podrían contribuir a la diarrea.

DAYBUE™ (trofinetide)
ACADIA

Human insulin-like growth factor-1 (IGF-1)

- Trofinetide is a synthetic analog of the tripeptide glycine-proline-glutamate (GPE), a product of the naturally occurring cleavage of insulin-like growth factor 1.



DESREGULACIÓN DE NEAT1 EN EL SÍNDROME DE RETT: REVELANDO MECANISMOS PATOLÓGICOS Y POTENCIAL TERAPÉUTICO

SONIA GUIL
España

En esta presentación, Sonia Guil expuso resultados de la investigación sobre la desregulación del gen NEAT1 en el síndrome de Rett, que realiza junto con sus compañeros: Edilene Siqueira, Tara Srinivas, Ariadna Tarrason, Deepthi Ramesh-Kumar y Marta Soler.

La investigación reveló que NEAT1 se expresa de manera significativa durante el desarrollo normal, pero su eliminación total se evidencia en pacientes con Síndrome de Rett. La restauración de la proteína de unión a metil-CpG 2 (MECP2) condujo a la recuperación de NEAT1. Los investigadores postulan que mejorar NEAT1 podría tener el potencial de beneficiar el fenotipo del Síndrome de Rett. La ausencia de NEAT1 impacta negativamente en las mitocondrias y provoca daño neuronal. Los estudios indican que NEAT1 contribuye a mejorar la densidad de las dendritas neuronales y parece desempeñar un papel protector en las mitocondrias. Investigaciones adicionales sobre el tratamiento específico de NEAT1 podrían ofrecer valiosos avances para comprender y tratar de manera más efectiva el Síndrome de Rett.

Non-coding RNAs in Rett syndrome

- Large part of the genome is transcribed as ncRNAs
- NcRNAs play a regulatory role in gene expression
- Implicate in many pathological mechanisms, including developmental and neurological disorders
- Highly abundant in the brain
- Role in neurodevelopment, maturation and synapsis plasticity and formation

Cellular model



SER PADRE DE UNA PERSONA CON SÍNDROME DE RETT EN UNA PERSPECTIVA DE POR VIDA

MICHELLE STAHLHUT
Dinamarca

La presentación se enfocó en la experiencia de ser padre o madre de un individuo con síndrome de Rett. Anne-Marie subrayó la importancia de la relación entre los progenitores y su hijo/a, destacando que esta conexión supera la edad del niño. Su investigación incluyó entrevistas con progenitores de personas afectadas por el síndrome, explorando sus roles, vivencias, recuerdos y expectativas. Los temas centrales abordados en las entrevistas giraron en torno a la responsabilidad de cuidar de por vida, una tarea desafiante pero gratificante, y la constante lucha por hallar el equilibrio adecuado entre la cercanía y la distancia en la relación padre-hijo. Fue impactante escuchar a los padres debatirse entre la esperanza de que sus hijos rett no les sobrevivieran y el dolor que conllevaría la pérdida de un hijo, todo ello motivado por el temor al destino de sus hijos en este mundo sin el acompañamiento y la protección de sus padres. La sesión destacó la inmensa presión que enfrentan los padres al cuidar de sus hijos, incluso considerando su propia edad.

Rigshospitalet
Julliane Marie-Centret

Conclusions

- Being a parent of an individual with RTT is something that calls for more than an unconditional parental love to carry out, since part of this parenting role also entails actual work – often 24-7
- The parents carry a lifelong responsibility and a constant concern for the individual with RTT
- It is important to focus on the parents' mental health, and support them in the process of developing and maintaining a lifelong sustainable parenting role



Historia Natural y Comorbilidades



DEL DESCUBRIMIENTO DE GENES A LOS ENSAYOS CLÍNICOS:

CÓMO LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y BÁSICA SE HAN CRUZADO PARA DESARROLLAR Y PROBAR NUEVAS TERAPIAS PARA EL SÍNDROME DE RETT

JEFFREY NEUL

Estados Unidos

La presentación de Jeffrey Neul hizo hincapié en la importancia de llevar a cabo estudios de historia natural y establecer una red de centros clínicos para la investigación clínica. El conocimiento que tenemos sobre el síndrome y sus posibles tratamientos está en constante cambio y evolución, como por ejemplo sucedió con Glypromade que, al tener una estructura molecular muy similar, llevó los investigadores hacia las investigaciones del trofinetide, el primer fármaco aprobado para el tratamiento del síndrome de Rett.

La identificación de biomarcadores, incluidos los marcadores neurofisiológicos, se consideró esencial para comprender el síndrome de Rett. Además, se mencionó el uso de medidas de electroencefalograma como biomarcadores. Se reconoció al Servicio Nacional de Salud por su contribución en establecer conexiones entre las mutaciones y la gravedad del fenotipo en el síndrome de Rett. La sesión subrayó la importancia de comprender las preocupaciones y percepciones de los cuidadores para el desarrollo de tratamientos efectivos. También se abordaron ensayos clínicos en curso, enfoques de terapia génica y la reutilización de compuestos existentes. Concluyendo con optimismo, la sesión expresó la esperanza de lograr procesos de ensayos clínicos más rápidos en el futuro.

Ongoing clinical trials in Rett syndrome

Anavex 2-73

ANAVEX®2-73 (blarcamesine), a Sigma-1 receptor agonist, ameliorates neurologic impairments in a mouse model of Rett syndrome
Pharmacology, Biochemistry and Behavior 187 (2019) 172796

ANAVEX®2-73 (Blarcamesine) AVATAR Phase 3 Trial met Primary and Secondary Efficacy Endpoints

Ketamine

- Multisite trial at NHS sites
- 5 days oral ketamine
- 4 escalating doses planned
 - Only 2 doses explored due to recruitment issues
- Safe and well tolerated
- Analyzing efficacy and biomarkers
 - EEG/breathing

2/2/2020

PharmaTher Holdings Announces FDA Grant of Orphan Drug Designation to KETARX™ (Ketamine) for the Treatment of Rett Syndrome

Historia Natural y Comorbilidades

Caregiver reasons for impression

Communication is main reason for improvement
Seizures is main reason for worsening

Improved Reason	
Effective communication	37%
Walking/Gross motor	12%

Worse Reason	
Seizures	20%
Walking/Gross motor	15%

Caregiver concerns vary by impression

Concern	Improved	Worse
Communication	30%	18%
Hand use	9%	2%
Seizures	8%	21%
Walking/Balance	7%	9%

Communication is top concern when caregivers note improvement
Seizures are top concern when caregivers note worsening

Top caregiver concerns: Classic RTT

Concern	Classic RTT
Lack of effective communication	32%
Seizures	11%
Lack of hand use	8%
Abnormal Walking/Balance Issues	8%
Constipation	8%
Repetitive hand movements	5%
Problems with sleep	4%
Rapid breathing or breath holding (awake)	4%
Air swallowing/Bloating/Excessive Gas	3%
Lack of effective chewing or swallowing	3%
Scoliosis/Kyphosis	3%
Screaming episodes	3%
Anxiety	2%
Teeth Grinding	2%
Gastroesophageal reflux	2%
Poor weight gain	2%
Abnormal Movements	1%
Other GI	1%
Dystonia/Rigidity/Contractures	1%
Other Behavior	0%

Green - more concern
White - less concern

Multisite Study of Evoked Potentials in Rett Syndrome

Jovi N. Saly, PhD,¹ Timothy A. Banks, MD, PhD,² Serika U. Peters, PhD,³ Shannon M. Standridge, MD,⁴ Junko Mizusaki, PhD,⁵ Clare Cutil-Ferch, BA,⁶ Lindsay C. Swanson, MS, CCC,⁷ David N. Lieberman, MD PhD,⁸ Alexandra F. Kay, PhD,⁹ Alan K. Percy, MD,⁸ Jeffrey L. Neul, MD PhD,¹⁰ Charles A. Nelson, PhD,¹¹ Timothy P.L. Roberts, PhD,¹ and Eric D. Marsh, MD, PhD,¹²

ANN NEUROL 2021;00:1-13

Visual evoked potentials

Different from typically developing people.

Auditory evoked potentials

Correlated with severity in Rett syndrome.

Neurophysiological biomarkers – Evoked potentials

Latency
Amplitude

200 msec

Historia Natural y Comorbilidades



EPILEPSIA Y SÍNDROME DE RETT

MATHIEU MILH

Francia

La presentación abordó la crucial tarea de determinar si los episodios que sufren muchas personas con el síndrome de Rett son de naturaleza epiléptica, subrayando la idea de que no hay epilepsia sin una convulsión epiléptica. Se enfatizó la necesidad de una comunicación exhaustiva con los padres para identificar posibles desencadenantes de los episodios, requiriendo descripciones detalladas, grabaciones y, en ocasiones, electroencefalogramas para confirmar la naturaleza de las convulsiones. Se reconoció la dificultad, especialmente en el síndrome de Rett, de determinar con certeza si una convulsión es epiléptica, dado que los electroencefalogramas difieren de la población normal en este contexto.

En cuanto al tratamiento, se destacó que la epilepsia a veces se aborda de manera excesiva o no se enfoca correctamente, y no hay un enfoque único para todos. Medicamentos anticonvulsivos clásicos, como el valproato de sodio o la carbamazepina, han mostrado resultados prometedores en el síndrome de Rett, aunque pueden ser menos comunes en la actualidad. Se exploraron alternativas como la dieta cetogénica, que puede ser efectiva pero requiere una gestión cuidadosa de los riesgos nutricionales, y el cannabidiol, que ha demostrado potencial en ensayos preclínicos. El objetivo terapéutico es la eliminación completa de las convulsiones, especialmente cuando representan un peligro para el individuo. En cuanto a las intervenciones médicas, se mencionó el uso potencial de un estimulador del nervio vago y la callosotomía. Además, se resaltó la transición a la edad adulta como una consideración esencial, ya que la frecuencia de las convulsiones tiende a disminuir con la edad.

Epilepsy: chronic neurological disease
Characterized by the occurrence of epileptic seizures

- ◆ Sudden event
- ◆ Related to abnormal neuronal discharge
- ◆ No obvious cause (hypoglycemia, fever, head trauma, etc.)
- ◆ Causes a variety of symptoms
 - ◆ Motor or non-motor, with or without drop
 - ◆ With or without loss of consciousness

No epilepsy without an epileptic seizure

Treating epilepsy: treati

- ◆ Some important prerequisites:
 - ◆ No molecule works in 100% of cases
 - ◆ No biomarker predictive of treatment efficacy
 - ◆ Rett syndrome = vulnerability
 - ◆ Respiratory
 - ◆ Digestive
 - ◆ Behavioral
 - ◆ All molecules can aggravate epilepsy
 - ◆ Associations: high-risk situations

Historia Natural y Comorbilidades

Seizure or no seizure, how can you be sure?

- Importance of questioning :
 - Mode of onset, triggering factors,
 - Rhythm of shaking, involvement of the face, stereotyped character
 - End mode
- The benefits of family videos
- EEG: Be careful to interpret in context

An abnormal EEG is not synonymous with epilepsy

Normal

RTT patient,
3 years old,
no epilepsy

Diagnosis: questioning

- No additional tests can confirm or refute the diagnosis of an epileptic seizure in the face of a sudden illness or event.
- Questioning steps :
 - Description by parents/relatives
 - Circumstances
 - Start mode
 - Motor and non-motor signs, awareness, color, breathing...
 - Decours,
 - End
- No hasty interpretations, no ambiguous terms

Classic Anti-seizure medications

- Sodium valproate: 20-60% seizure control at 6 months, 1/3 no significant effect.
 - Epilepsy with generalized seizures, epilepsy with focal seizures, absences
 - Increased appetite, constipation, restlessness/somnolence/sleep disturbances
- Carbamazepine: 20-50% seizure control, 1/3 no significant effect
 - Epilepsy with focal seizures,
 - May aggravate seizures with myoclonus, may lead to falls
- Lamotrigine: 1/3 good responders.
 - Broad-spectrum treatment
 - Skin allergies can be severe, excitement
- Topiramate: Studies with low statistical power
 - Broad-spectrum treatment, motor seizures.
 - Anorexia, abdominal pain, kidney stones
- Levetiracetam: Studies with low statistical power
 - Broad-spectrum treatment.
 - Depression/agitation/impulsivity
- ...

Effective, but no studies have been specifically developed to prove this in Rett syndrome.

Other therapeutic strategies: surgery: refractory epilepsy with falls

- Need for prolonged video-EEG recording of seizures
- Vagus nerve stimulator
 - Minimally invasive procedure
 - Risks: swallowing/orality disorders, scarring
 - Late efficacy; approx. 50% responders
- Callosotomy
 - More invasive
 - Exceptionally

Other therapeutic strategies

- Ketogenic diet
 - Principle: carbohydrate-free diet, energy intake in the form of lipids
 - Poorly evaluated efficacy (small number of patients, no controlled studies)
 - Difficult to accept over the long term
- Cannabidiol
 - Neuromodulatory effect
 - Good tolerability in Rett syndrome
 - 1 phase 1 cannabidavirine trial (good tolerability, 75% responders)
 - 1 longitudinal study of 10 patients



DISAUTONOMIA Y RESPIRACIÓN ERRÁTICA EN EL SÍNDROME DE RETT

JAN-MARINO RAMIREZ
Estados Unidos

Jan-Marino Ramirez presentó los desafíos que enfrentan los padres de niños con síndrome de Rett, especialmente aquellos que presentan epilepsia y problemas respiratorios, destacando la variabilidad en las respuestas al tratamiento. Se puso de manifiesto la diversidad individual en pacientes con síndrome de Rett, donde la inactivación del cromosoma X se identificó como un factor, pero no como una explicación completa de toda la variación de los síntomas.

La presentación exploró la compleja relación entre el cerebro, la respiración y el corazón, detallando cómo diferentes áreas cerebrales regulan la inhalación, exhalación y la respiración profunda. Se señalaron los desafíos en la deglución asociados con los problemas respiratorios, dado que comparten áreas de control cerebral. Se resaltó la importancia de los microcircuitos cerebrales en el control de estos procesos y en la definición del comportamiento. La sustancia P fue mencionada como un elemento crucial para la inhibición de la respiración.

La presentación también abordó los mecanismos compensatorios del cerebro, a menudo conduciendo a una sobrecompensación. Se observó que los problemas respiratorios son más frecuentes durante la vigilia, con apneas que generan estrés oxidativo e hipoxia. Aunque las implicaciones clínicas de estos hallazgos aún no se comprenden completamente, se sugirió el trofinetide como una opción de tratamiento potencial debido a su impacto en la plasticidad homeostática.



ALTERACIONES EN LA RESPIRACIÓN Y EL SUEÑO

KAREN SPRUYT

Francia



En la presentación, se abordaron diversos aspectos del sueño, desde su definición hasta su desarrollo en las primeras etapas de la vida. Se destacó que el sueño se caracteriza por movimientos oculares, actividad muscular y función cardiopulmonar. Los patrones de sueño comienzan a madurar en las primeras semanas de vida, con patrones claros formándose alrededor de las 15 semanas. Diferentes fases del sueño, como el sueño de Movimiento Rápido de los Ojos (REM), se desarrollan en los primeros meses, alcanzando típicamente el sueño REM alrededor de los 7 meses. Se observó que las personas suelen experimentar de 4 a 6 ciclos de sueño durante la noche, comenzando/terminando cada ciclo desde el sueño REM, o desde la vigilia hacia el sueño REM en el primer ciclo. En la infancia, el primer ciclo de la noche tiende a tener un período más largo de sueño profundo, mientras que los ciclos posteriores presentan un sueño más ligero.

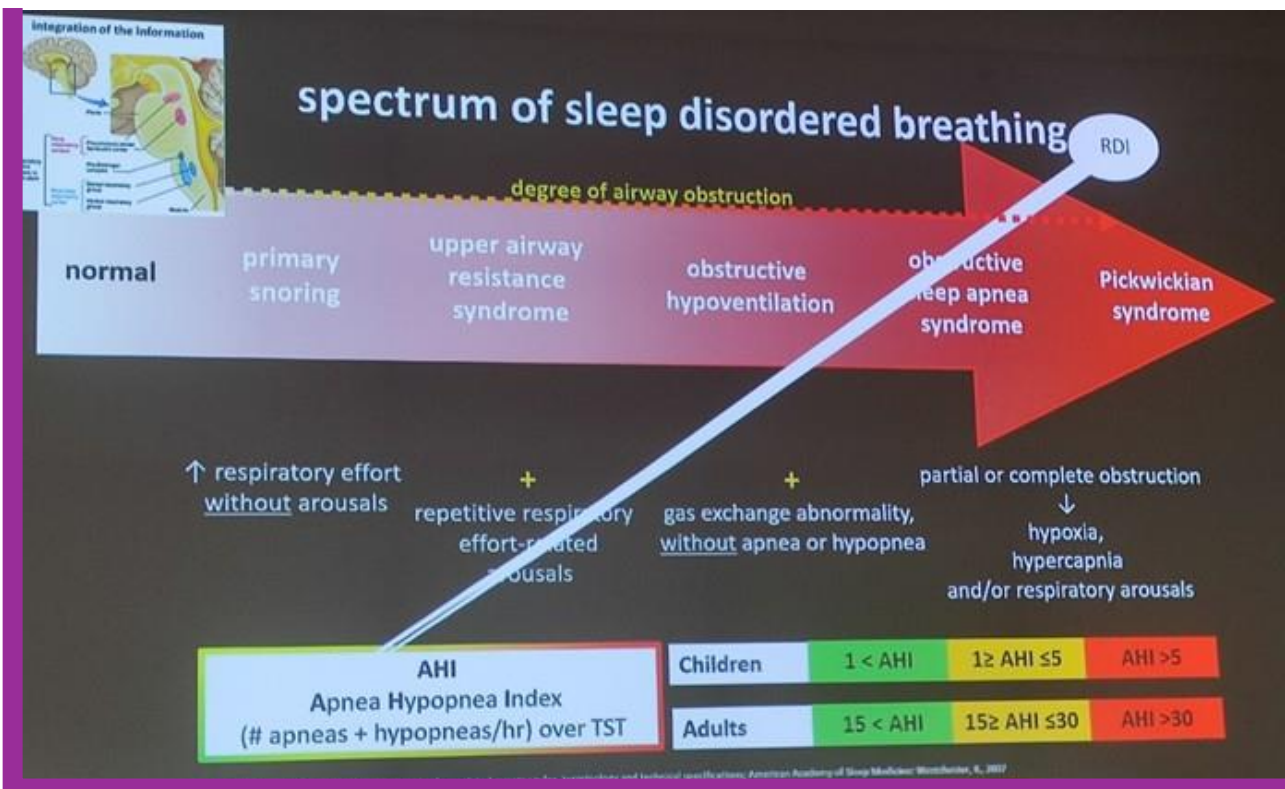
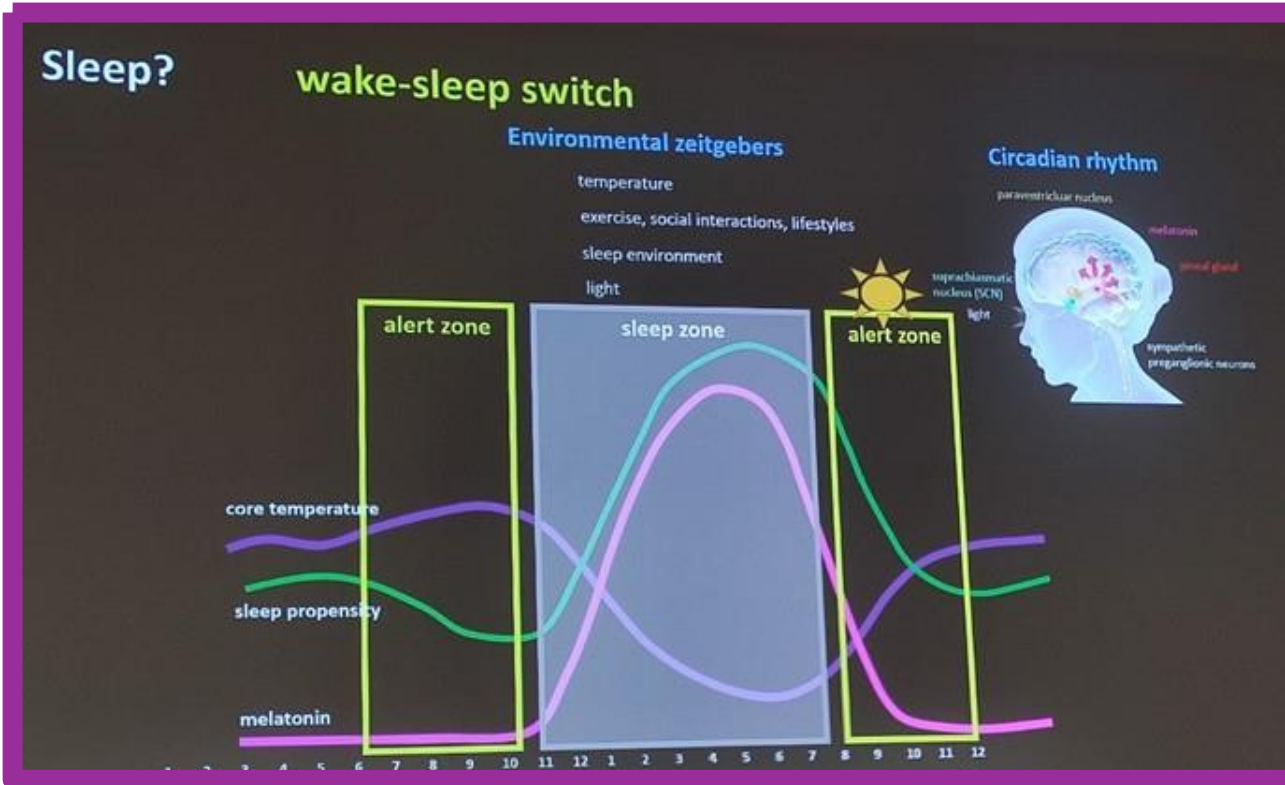
La sesión también exploró factores que afectan la transición entre el estado de vigilia y el sueño, incluyendo indicadores ambientales como la temperatura, el ejercicio, las interacciones sociales, los estilos de vida, el entorno de sueño y la luz. Se destacó el ritmo circadiano, regulado por la melatonina, como otro factor que influye en la transición entre el estado de vigilia y el sueño. Además, se introdujo el concepto de presión homeostática, que implica un sistema mutuamente inhibitorio.

Posteriormente, la presentación se centró en los problemas comunes de sueño en personas con el Síndrome de Rett, abordando dificultades para iniciar y mantener el sueño, somnolencia diurna, inquietud nocturna e insomnio terminal (despertarse demasiado temprano).

Ante las interrupciones del sueño en personas con el Síndrome de Rett, se recomienda adoptar un enfoque integral para mejorar la calidad del descanso. Mantener un diario de sueño detallado, que registre la hora de acostarse, el número de despertares, la duración de los mismos y otros comportamientos relacionados, proporciona valiosa información para evaluar patrones y posibles desencadenantes. La comunicación abierta con un médico de atención primaria o un equipo multidisciplinar es esencial para discutir las preocupaciones y explorar opciones de tratamiento. Además, se recomienda realizar un chequeo médico completo, incluyendo la verificación de los niveles de ferritina, transferrina y hierro sérico, ya que este análisis sanguíneo puede indicar posibles deficiencias nutricionales que podrían afectar el sueño.

Historia Natural y Comorbilidades

En casos donde sea necesario, se puede considerar la gestión farmacológica, explorando opciones como la melatonina, los agonistas de la dopamina, los agonistas del GABA y la politerapia, siempre bajo la supervisión y dirección de profesionales de la salud.

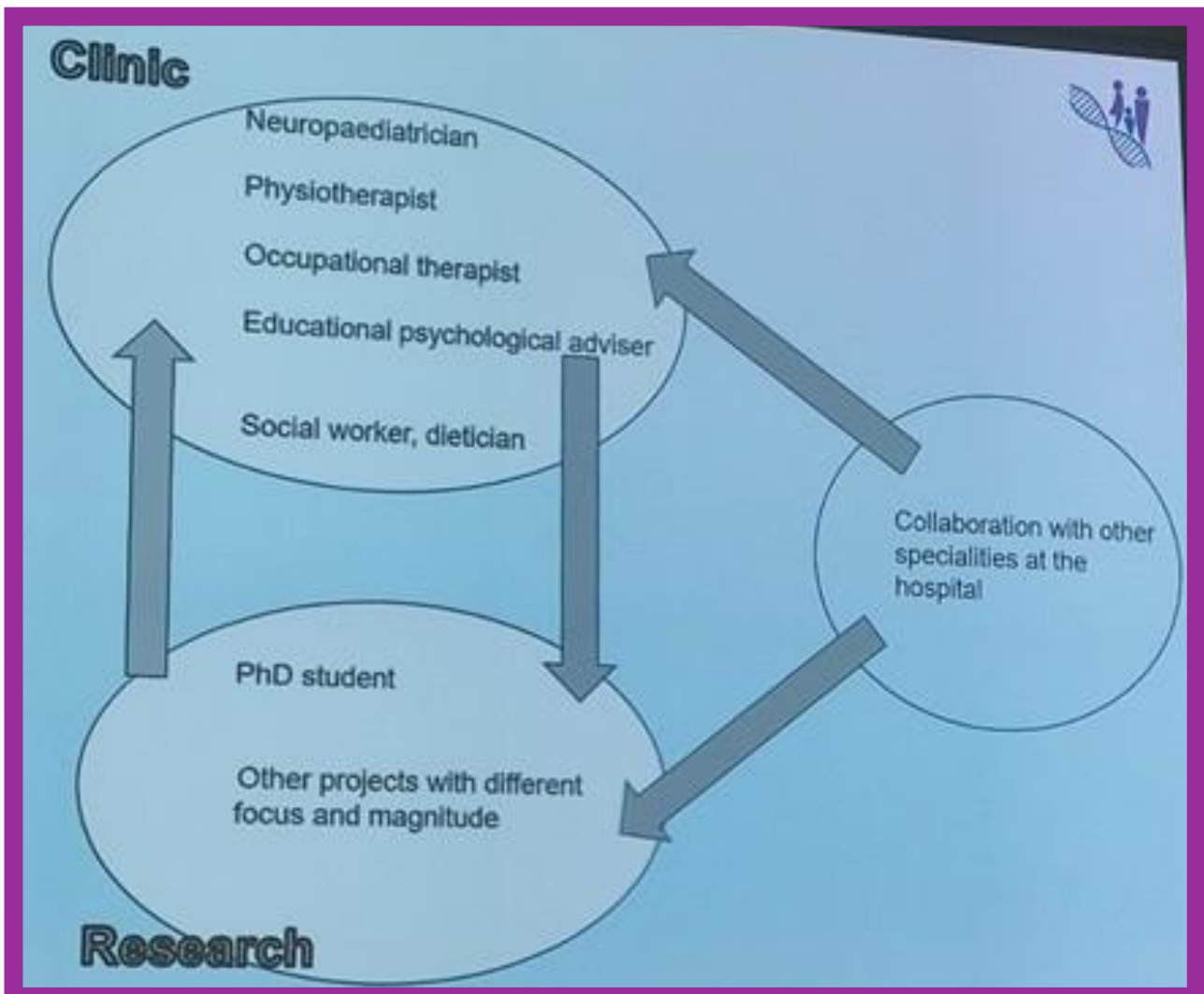




SEGUIMIENTO MÉDICO Y FÍSICO DE ADULTOS CON SÍNDROME DE RETT

ANNE-MARIE BISGAARD
Dinamarca

El Centro Rett de Dinamarca brinda atención integral a niños y adultos, siendo notable que el 65% de los pacientes con síndrome de Rett identificados en Dinamarca tienen más de 20 años. Este dato destaca la importancia de abordar la longevidad en el contexto del síndrome de Rett. La presentación aborda cómo, a medida que las personas con síndrome de Rett envejecen, pueden persistir ciertos problemas médicos y experimentar una disminución en la función motora. La presentación se centra en el seguimiento médico y físico de adultos con síndrome de Rett, destacando la necesidad de enfoques especializados y centrados en la edad para mejorar la calidad de vida de esta población.



Día 2

Resumen

En la segunda jornada del congreso, nos sumergimos en una exploración multifacética del Síndrome de Rett. Durante la sesión sobre terapias innovadoras, se presentó un estudio utilizando un modelo de ratón, destacando el potencial de la terapia con células precursoras neurales para mitigar los déficits estructurales y funcionales asociados con el Síndrome de Rett. Aunque los efectos prometedores se observaron principalmente en ratones machos, estos hallazgos abren vías para investigaciones adicionales sobre alternativas rentables y mecanismos moleculares que podrían conducir a tratamientos impactantes. Este enfoque innovador representa un avance significativo hacia la comprensión y, posiblemente, la resolución de las complejidades del Síndrome de Rett. Además, los determinantes genéticos y epigenéticos de la inactivación del cromosoma X arrojan luz sobre las complejidades que influyen en diversos trastornos ligados al cromosoma X.

Por otro lado, la sesión dedicada al apoyo médico y paramédico subrayó la importancia de las estrategias de Comunicación Aumentativa y Alternativa (CAA), así como la necesidad de enfoques individualizados teniendo en cuenta las comorbilidades que acompañan al síndrome de Rett, tales como el tratamiento de la escoliosis, el mantenimiento de la movilidad o el abordaje de la nutrición y la oralidad.

En conjunto, las discusiones de este día contribuyen al avance de nuestra comprensión del Síndrome de Rett, allanando el camino para sistemas de apoyo mejorados y una comprensión más completa de las complejidades de esta condición.



Terapias innovadoras para el síndrome de Rett



LA TERAPIA CON CÉLULAS PRECURSORAS NEURALES RESCATA LOS SIGNOS PATOLÓGICOS DEL SÍNDROME DE RETT

NICOLETTA LANDSBERGER
Italia

Nicoletta Landsberger presentó el uso de un modelo de ratón creado por Adrian Bird, que incluye tanto ratones machos como hembras. Los investigadores utilizan principalmente ratones machos debido a la robustez de los síntomas, pero también confirman sus hallazgos con ratones hembras para una representación más precisa de la situación del síndrome de Rett que se presenta principalmente en el género femenino.

Se realizó una resonancia magnética (MRI) en los modelos animales en tres momentos diferentes de su vida para identificar posibles biomarcadores. Los investigadores encontraron que el defecto cerebral está presente antes de que los síntomas sean visibles, afectando a todas las regiones del cerebro en diferentes grados. La razón exacta de la reducción del volumen cerebral es desconocida, pero está claro que las neuronas se ven afectadas. El soma es más pequeño, las dendritas y los botones sinápticos se reducen significativamente. Aunque el número de células sigue siendo el mismo, el problema radica en las neuronas más pequeñas y menos maduras.

Los investigadores exploraron el uso de la trasplante de células madre precursoras neurales (NPSC). Los experimentos *in vitro* mostraron que las NPSC recuperaron completamente el defecto en la estructura neuronal y mejoraron significativamente las conexiones sinápticas. Se observaron resultados positivos similares en ratones, pero los efectos fueron temporales y requirieron inyecciones regulares. Las inyecciones aumentaron la esperanza de vida de los ratones en un 20% y mejoraron su actividad física y función cognitiva. Sin embargo, estos efectos positivos solo se observaron en ratones machos, mientras que las hembras mostraron mejoras en la función cognitiva pero no en la condición física.

Para encontrar tratamientos alternativos más rentables que las inyecciones de células madre, los investigadores estudiaron los mecanismos moleculares involucrados en las NPSC. Descubrieron que el interferón gamma (IFN γ) mostró resultados prometedores al tratar células *in vitro*, lo que llevó a mejoras en modelos animales tanto en las habilidades físicas como cognitivas. Una sola inyección de IFN γ también conllevó mejoras, pero no se observaron beneficios en la respiración. No está claro si repetir el tratamiento produciría resultados más sólidos.

Aunque el uso de NPSC es complejo y costoso, proporciona ideas valiosas para nuevas moléculas que se pueden utilizar en el tratamiento.

Terapias innovadoras para el síndrome de Rett



DETERMINANTES GENÉTICOS Y EPIGENÉTICOS DE LA REACTIVACIÓN DE MECP2 Y DEL CROMOSOMA X INACTIVO EN CÉLULAS MADRE NEURALES

JOOST GRIBNEAU

Países Bajos

La presentación se centró en varios aspectos de la inactivación del cromosoma X y sus implicaciones en los trastornos genéticos. Se observó que el cromosoma Y es relativamente pequeño en comparación con el cromosoma X, que ha permanecido en gran medida sin cambios en la evolución de los cromosomas sexuales.

En cuanto a tratamientos de enfermedades relacionadas con alteraciones del cromosoma X, se destacó la importancia de la dosis en el material genético, ya que un exceso puede conducir a trastornos. Por lo tanto, hay varias investigaciones que abordan el tema de reactivación del cromosoma X sano, en vez de introducción del material genético.

Se reveló que la inactivación del cromosoma X ocurre temprano en el desarrollo fetal, con una primera ola de inactivación en el embrioblasto, propagándose posteriormente. El grado de mosaicismo se identificó como un factor en diversas enfermedades ligadas al cromosoma X, y se encontró que la inactivación del cromosoma X sigue una curva gaussiana, indicando cierto nivel de aleatoriedad. Las biopsias de varios órganos revelaron que el tamaño de los parches de inactivación en los seres humanos es muy pequeño en las mujeres. Se descubrió que la sangre es un indicador común y relativamente bueno de la desviación, pero las muestras bucales son aún mejores. Se identificó al gen no codificante Xic como involucrado en el proceso de silenciamiento o inactivación.

La sesión no proporcionó resultados específicos, ya que se consideraron demasiado técnicos. Se discutió la reactivación del cromosoma X, con un enfoque en los genes MECP2 y que se encuentran en regiones cercanas.

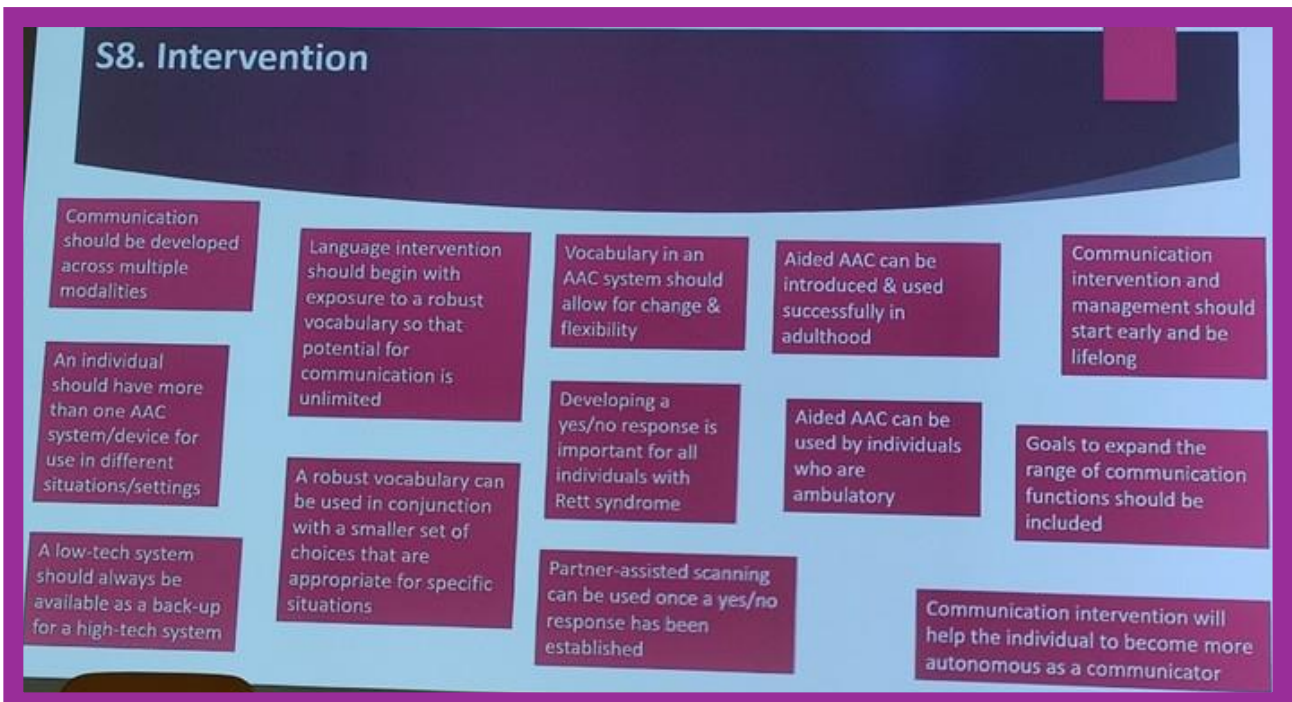
La sesión concluyó que solo una pequeña fracción de las células muestra reactivación, y la expresión de los genes reactivados es relativamente baja. También se observó que muchos otros genes ligados al cromosoma X se reactivan. Se creó un modelo de ratones y se pusieron a disposición células mortales para su uso por parte de los científicos. No se discutió la traducción de estos hallazgos a los humanos, ya que las diapositivas estaban vacías.



GUÍA DE COMUNICACIÓN DEL SÍNDROME DE RETT

GILLIAN TOWNEND
Reino Unido

En su presentación, Gillian Townend se enfocó en la crucial necesidad de contar con pautas específicas para abordar el síndrome de Rett, las cuales fueron meticulosamente desarrolladas mediante revisiones sistemáticas de literatura, encuestas, entrevistas y la participación de paneles de expertos. Estas exhaustivas directrices abarcan diversos aspectos, como principios rectores, práctica profesional, características del síndrome de Rett y condiciones coexistentes, estrategias para optimizar la participación, evaluación de la Comunicación Aumentativa y Alternativa (CAA), evaluación del sistema/dispositivo de CAA, intervención y gestión a largo plazo. Gill resaltó la influencia de las comorbilidades en la comunicación de las personas con síndrome de Rett, enfatizando la conciencia necesaria por parte de profesionales y padres sobre el impacto de estas comorbilidades en la comunicación. Además, se subrayó la importancia de establecer una comunicación directa con la persona afectada por el síndrome de Rett, en lugar de depender exclusivamente de los cuidadores, especialmente durante la evaluación del tratamiento. También se abordaron las limitaciones de las evaluaciones estandarizadas para reflejar con precisión habilidades y potenciales individuales, resaltando la necesidad de adaptación y periodos de prueba de herramientas durante un mínimo de 8 semanas. Se mencionó la creación de infografías para compartir en redes sociales y sugirió la idea de desarrollar un mini folleto de declaraciones finales, similar a la iniciativa alemana, para su uso a largo plazo.





INTERVENCIONES LOGOPÉDICAS Y CAA EN EL SÍNDROME DE RETT

STÉPHANE JULLIEN

Suiza

La presentación se enfocó en el síndrome de Rett, abordando sus diversas etapas y variaciones en relación con la comunicación. Se destacó la importancia de la Comunicación Aumentativa y Alternativa (CAA) como una prioridad central en el tratamiento. Las intervenciones aplicadas al síndrome de Rett incluyen el Análisis de Conducta Aplicado, la capacitación de padres/personal, el enfoque de interacción naturalista, el modelado de lenguaje asistido, un currículo específico, y el aprendizaje accesible de la lectoescritura, la terapia musical y la estimulación directa transcraneal. Se discutieron los efectos de la CAA, incluyendo su impacto en la toma de decisiones, las solicitudes, la alfabetización, la atención, las estereotipias y los comportamientos adaptativos. Sin embargo, se señaló la falta de investigación en este área con adultos. Se exploraron diversos modos de comunicación y modos de acceso, como el habla, los gestos, los símbolos gráficos, los pulsadores y los dispositivos generadores de voz. Se enfatizó la importancia de la acción a niveles micro, meso y macro de la intervención, siendo el nivel macro la participación de la sociedad. Se discutieron funciones de comunicación, como las solicitudes, el nombramiento, los comentarios, las imitaciones del habla y el turno de palabra. Se aconsejó crear oportunidades de interacción, presentar dispositivos de CAA, esperar la iniciativa del niño, atribuir significado, responder a los actos prelingüísticos, presumir competencia, seguir las indicaciones del niño y reconocer sus respuestas.

Participation and engagement

- Participation restriction
 - "limited resources, combined with a mechanical, unimaginative care culture and slight ambition or means to find out what a good life might mean for a particular individual with very limited means to express his or her dreams, wishes, hopes and desires." (Vehmas et al, 2021, p. 2-3)
- Participation

(Imms et al., 2016)

- Engagement and participation (Alant, 2016)



CAA EN EL SÍNDROME DE RETT

ANNE-LAURE ZILIOX
MARYLINE POUEYTO
France

La presentación se enfocó en la alfabetización y la Comunicación Aumentativa y Alternativa (CAA) en el síndrome de Rett, subrayando la relevancia de la lectura y la escritura como formas visuales de lenguaje, especialmente para aquellos con dificultades en el lenguaje oral. La alfabetización es la progresión del desarrollo de la lectura y la escritura, pero puede ser interrumpida por desafíos extraordinarios y resultar en dificultades en varios aspectos de la vida, como el uso de bienes y servicios, el acceso a la información y la participación en actividades sociales y médicas.

Anne-Laure enfatizó la estrecha relación entre la lectura y la escritura, y la necesidad de estimular a las personas con dificultades en el lenguaje oral a través de la CAA. Los pictogramas, que representan símbolos concretos, directos y abstractos, se utilizan desde el inicio del desarrollo para ayudar en la comunicación. Se pueden utilizar diversas aplicaciones y funcionalidades para posicionar los pictogramas y ajustar su tamaño y aspecto. Asimismo, existen diferentes tipos de teclados disponibles según las habilidades y necesidades del niño, así como lápices alternativos.

Si bien algunas personas con discapacidades graves han aprendido a leer por sí mismas, la mayoría necesita que se les enseñe. Es crucial evaluar su etapa actual y proporcionar herramientas adecuadas a través de una evaluación funcional dinámica. Las estrategias de enseñanza para lectores emergentes y convencionales varían, pero se enfatiza la lectura compartida como un método sólido para el desarrollo de la alfabetización. La lectura interactiva implica un trabajo preparatorio, explicando la importancia de la lectura y utilizando la voz y las expresiones faciales para que sea agradable. Elegir libros apropiados, adaptar textos y utilizar formatos fáciles de leer como FALC son consideraciones importantes.

Otros temas tratados incluyen la importancia de la conciencia fonológica en el nivel emergente, los posibles beneficios de Kindle para los niños y el impacto de combinar pictogramas y palabras escritas en los resultados de aprendizaje. La sesión también hizo referencia a varios artículos y libros para una exploración más profunda. El éxito en la alfabetización requiere un esfuerzo constante, involucrar al niño en su aprendizaje y hacer que el aprendizaje sea accesible y motivador. La presentación concluyó enfatizando el papel crucial de la alfabetización en la sociedad y la necesidad de constancia, perseverancia y pasión para apoyar a las personas en su viaje de lectura y escritura.

Apoyo médico y paramédico

Rapports entre le langage oral et le langage écrit

Modèle de lecture de Hollis Scarborough, Ph. D.

Compréhension du langage

- Connaissances antérieures
- Vocabulaire
- Structures langagières
- Raisonnement verbal
- Connaissances en matière de littératie

Reconnaissance des mots

- Conscience phonologique et phonémique
- Décodage
- Reconnaissance globale de mots

6 blocs du développement de la lecture et de l'écriture

Langage oral Vocabulaire Conscience phonologique

Connaissance des lettres Fluence Compréhension

Un socle pour construire son enseignement

ANAE...
Une progression pédagogique construite à partir de statistiques sur l'orthographe du français (d'après Manulex-Morpho) : pour les lecteurs débutants et atypiques

Cycle de l'écrit d'Erin Sheldon

ENSEIGNER: Enseignez du contenu pertinent que tous les enfants doivent apprendre

EXPLORER: Explorez du matériel concret sur le sujet enseigné

MODÉLISER: Parlez de ce que vous explorez. Démontrez comment l'apprenant pourrait en parler.

INVITER: Invitez l'apprenant à répondre comme il le souhaite

ÉCRIRE: Écrivez ce que vous avez parlé en l'écrivant comme texte.

LIRE: Lisez et relisez le texte écrit ensemble autant de fois que possible est intéressant de le faire

Erin Sheldon M.Ed



Littérateur émergent Vs conventionnel

Est-ce que l'apprenant...
Connait la plupart des lettres, la plupart du temps?
S'engage activement pendant la lecture partagée?
A un moyen de communication et d'interaction?
Comprend que l'écriture comporte des lettres et des mots?

Non → Littérateur émergent Oui → Littérateur conventionnel

Karen Erickson
David Koppenhaver

Élèves en situation de polyhandicap

Laissez-les vous boucar!

OTRAS PRESENTACIONES

Adicionalmente, se llevaron a cabo presentaciones simultáneas que abordaron diversos aspectos del Síndrome de Rett:

- "Tecnologías avanzadas para la telerehabilitación cognitiva y motora en el Síndrome de Rett: Amelie y Tele-Airett", presentado por Martina SEMINO y Michela PERINA de Italia, exploraron enfoques innovadores, destacando avances en la rehabilitación cognitiva y motora mediante el uso de tecnología.
- Las sesiones sobre "Nutrición y el síndrome de Rett" y "Oralidad y el síndrome de Rett", a cargo de Laure SOULEZ-LARIVIERE de Francia, arrojaron luz sobre consideraciones críticas relacionadas con la alimentación y la oralidad en personas con Síndrome de Rett.
- Las presentaciones sobre "Fisioterapia" y "Motricidad" por Meir LOTAN de Israel proporcionaron información sobre el papel fundamental de la fisioterapia y el desarrollo de habilidades motoras en la atención integral y el apoyo a las personas afectadas por el Síndrome de Rett.

Asamblea General de RSE



En la Asamblea General de Rett Syndrome Europe, que tuvo lugar después del programa principal de la conferencia, representantes de varios países se reunieron para discutir aspectos importantes de las actividades de la organización. Estuvieron presentes representantes de Austria, Dinamarca, Francia, Georgia, Alemania, Hungría, Lituania, Serbia, España y el Reino Unido, junto con participantes en línea de Dinamarca, Italia, los Países Bajos y Turquía. También asistieron observadores de Australia y Bélgica.

La reunión abordó varios puntos entre los cuales podemos destacar la presentación de Memoria de Actividad, Discusión de los Miembros y Elecciones de la nueva Junta Directiva.

Durante el periodo abarcado por la Memoria de Actividad, Rett Syndrome Europe avanzó en múltiples frentes para fortalecer su conexión y apoyo a la comunidad del síndrome de Rett, organizando la reunión semestral en mayo de 2023, enviando boletines electrónicos y comunicación a través de las redes sociales (Principalmente Facebook). La campaña #EyeCanTalk, vinculada al mes de concienciación sobre Comunicación Aumentativa y Alternativa (CAA) en octubre de 2023, se centró en la importancia de la comunicación para las personas con síndrome de Rett.

Además, el evento de apoyo e investigación realizado en marzo de 2023 en Hungría recibió comentarios positivos y ofreció valiosas presentaciones de los ponentes que han sido traducidas en varios idiomas (incluyendo el español) y subidas a YouTube para su mayor accesibilidad. Asimismo, RSE se mantuvo activa con reuniones con Anavex y discusiones sobre medicamentos como Trofinetide y su posible aprobación con la EMA.

Su Junta Asesora Científica también realizó un papel fundamental en eventos, traducción de investigaciones y apoyo en solicitudes de fondos, destacando su enfoque continuo en bases de datos y registros de pacientes. Estos esfuerzos reflejan el compromiso constante de Rett Syndrome Europe con avances significativos y un sólido respaldo a la comunidad del síndrome de Rett.

Asamblea General de RSE

En la discusión de los Miembros, la conversación se centró en los planes futuros de RSE, enfocándose en el establecimiento de un registro de pacientes, presentado por Pedro Rocha. El objetivo es crear una base de datos integral que conecte a las familias afectadas por el síndrome de Rett, facilitando la participación en futuros tratamientos y terapias.

A pesar del entusiasmo por el registro, surgieron preocupaciones sobre desafíos potenciales, como posibles problemas de privacidad y seguridad. Se sugirió buscar iniciativas de personas interesadas en participar en proyectos piloto y consultar con expertos legales en cada país para abordar las leyes de protección de datos.

Se reconoció la complejidad del registro, mencionando otra iniciativa llamada DataRett, liderada por Daniella Tropea, que se centra en el desarrollo colaborativo de bases de datos. Este proyecto es interesante y podría generar colaboración y sinergia.

Tras las presentaciones, se permitió que los miembros compartieran brevemente sus experiencias y afiliaciones con el síndrome de Rett. Se discutió la importancia de transmitir en vivo y compartir grabaciones de eventos, explorando la posibilidad de compartir la plataforma de video utilizada para traducciones con los miembros de Rett Syndrome Europe.

Finalmente, la reunión marcó el fin del mandato de tres años para los cinco miembros de la junta directiva, elegidos en la Asamblea General de 2020. Becky Jenner y Bojana Milanov expresaron su disposición a continuar en la junta, mientras que 3 miembros de la junta no buscaron la reelección creando espacio para nuevos candidatos. Se presentaron tres candidatos para unirse a la junta: Burak Temiz (Turquía), Pedro Rocha (España) y Marielle van den Berg (Países Bajos). Todos fueron aprobados por unanimidad, marcando el inicio de un nuevo período de tres años.

