



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE
DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea
SCIENZE BIOLOGICHE

LA SINDROME DI RETT

Tesi di Laurea di:
Xhesika Haxhiraj

Docente referente:
Prof.ssa Maria Assunta Biscotti

A.A. 2022/2023

QUADRO CLINICO DELLA PATOLOGIA RTT

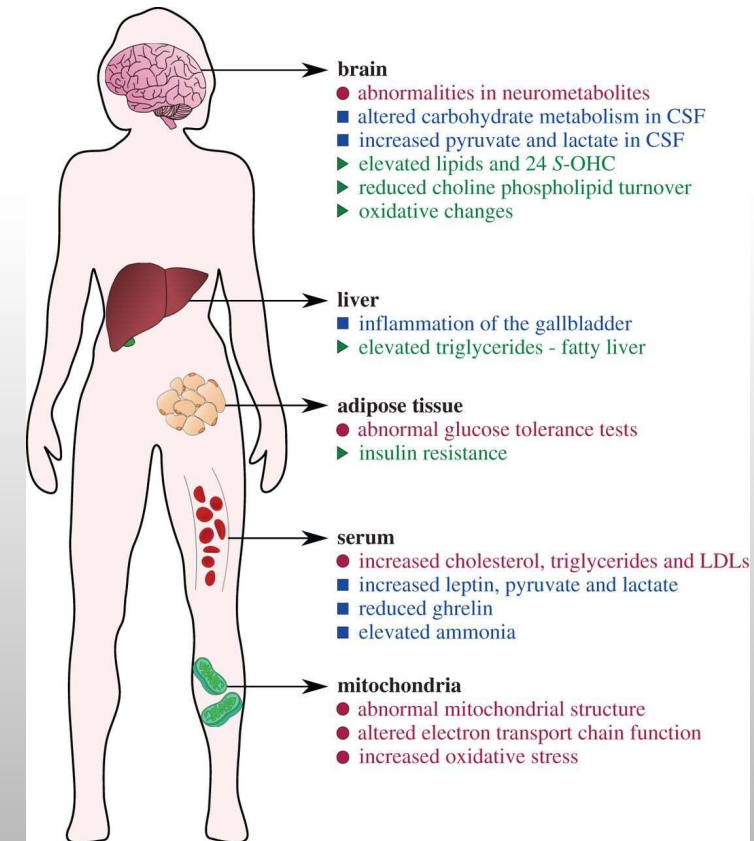
La sindrome di Rett (RTT) è una sindrome legata al gene X in posizione Xq28. Ha una frequenza di 1:10000 nascite di femmine.

Nei maschi anomalie nel gene MECP2 porta ad un quadro clinico affine alla sindrome di Angelman o ritardo mentale grave.

I soggetti affetti da RTT presentano:

1. Perdita totale o in parte dell'uso della parola
2. Movimenti confusi e stereotipati delle mani
3. Movimento e ambulazione atipica
4. Crisi epilettiche

A questi si aggiungono problemi respiratori, problemi a livello digerente e disfunzione mitocondriale.



LE FASI DELLA SINDROME

È possibile individuare 4 fasi:

- STADIO I

Tra i 6 e i 18 mesi, rallentamento dello sviluppo psicomotorio e ipotonia, a causa della atrofia cerebrale in particolare della sostanza grigia. Si riscontra anche un disinteresse per il mondo circostante.

- STADIO II

Inizia la fase di regressione: i movimenti delle mani sono stereotipati, la deambulazione casuale, le pazienti digrignano i denti e si perdono le capacità del linguaggio fino ad allora acquisito e gravi anomalie respiratorie. La fase II parte tra il 1°- 3° anno di età.

- STADIO III

Lo stadio III si prolunga fino ai 10 anni. Si riscontra un miglioramento dello stato emotivo/relazionale,

- STADIO IV

Dopo i 10 anni di età le bambine migliorano emotivamente ma degenerano le abilità motorie.

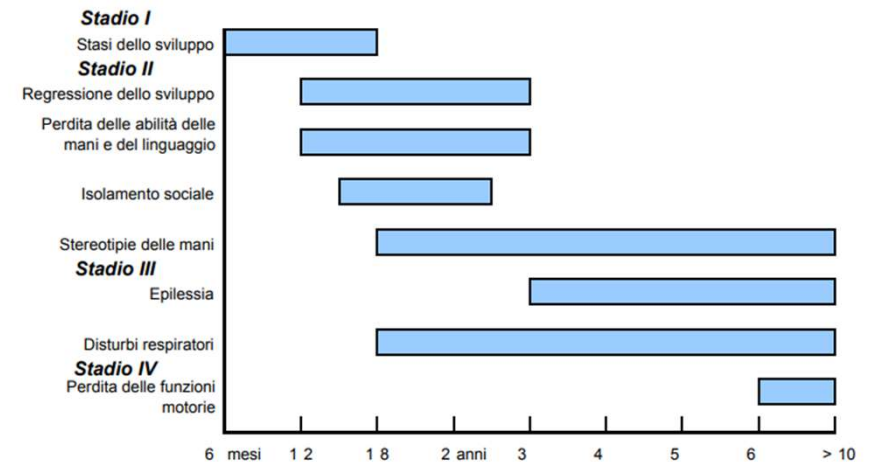
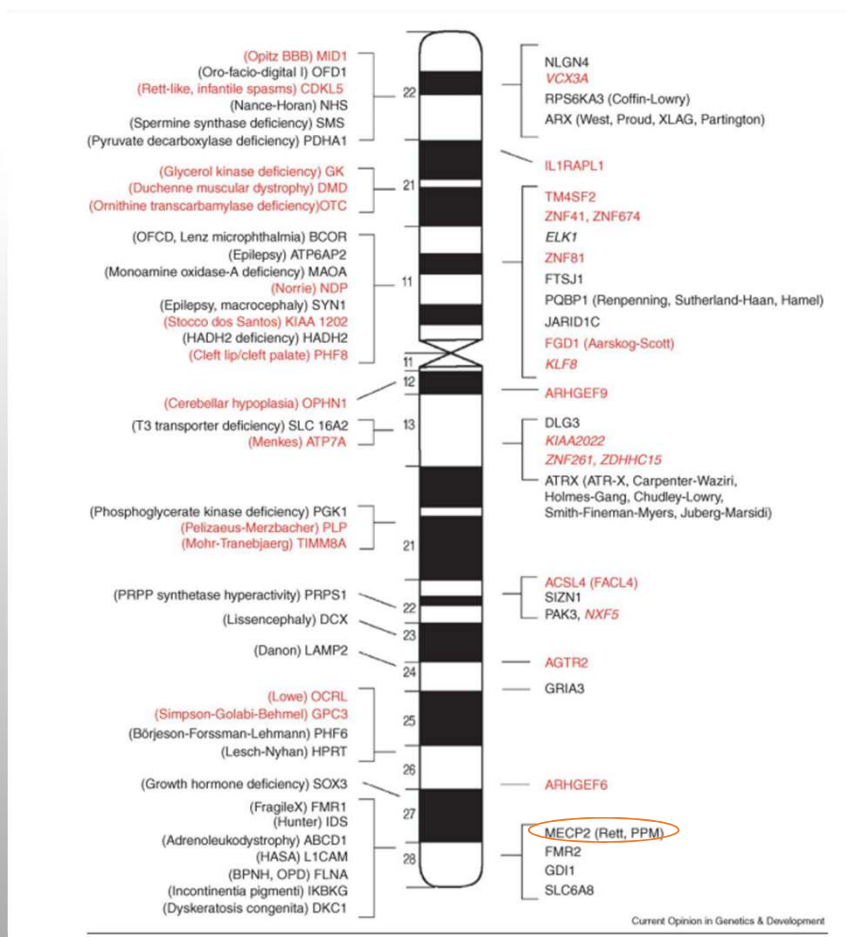


Figura 1.4: Schema dei quattro stadi in cui viene solitamente suddiviso il decorso della forma classica della SR. Tratto da Weaving 2005 [21].

CROMOSOMA X: GENE MACP2



Anomalie nella regione Xq28 portano ad una proteina alterata che perde di funzionalità; questa anomalia causa uno sviluppo minore dei dendriti delle cellule neuronali nel SNC, in cui la proteina è normalmente espressa, con gravi conseguenze.

Il gene portatore della proteina coinvolta nella Sindrome di Rett è il gene legato all' X metil-CpG-binding protein 2 (MECP2) e produce la proteina di 498 aa MECP2, presente nel SNC.

Le mutazioni riguardano esclusivamente il gene MECP2 e il 70% delle mutazioni sono di tipo nonsense e missenso.

LA PROTEINA MECP2

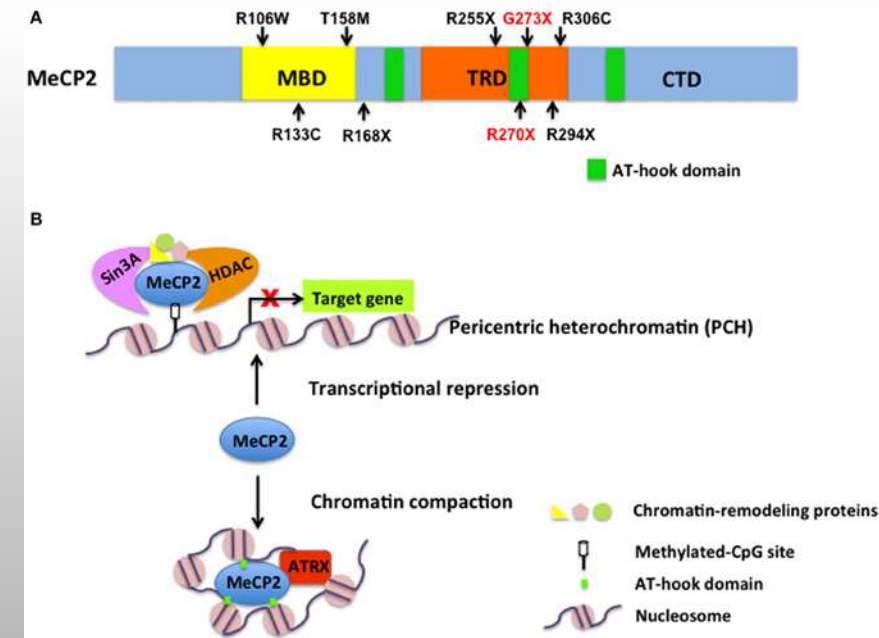
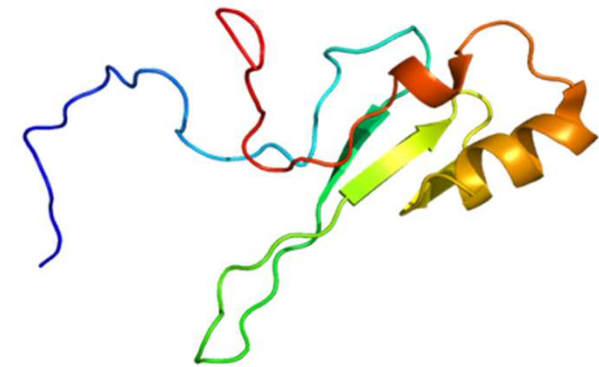
MECP2 presenta 3 domini funzionali:

- MBD (methyl-CPG binding domain)
- TRD (transcriptional repression domain)
- NLS (nuclear localisation signal)

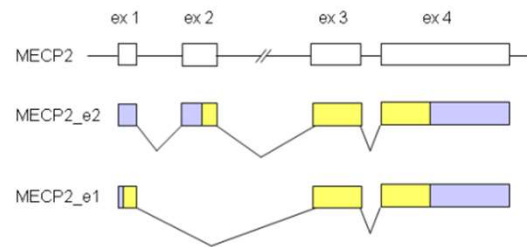
Questi domini permettono il legame ai siti del genoma riconoscendo una citosina nell'isola CpG.

Se le isole vengono metilate sono bersaglio di MECP2. La proteina una volta legata condenserà la cromatina e formerà un complesso con l'istone deacetilasi (HDAC) o bloccherà direttamente i fattori di trascrizione.

La ridotta espressione di MECP2 provoca una ridotta capacità di riparare il DNA e questo contribuisce al declino neurologico.



LA PROTEINA MECP2: LE ISOFORME



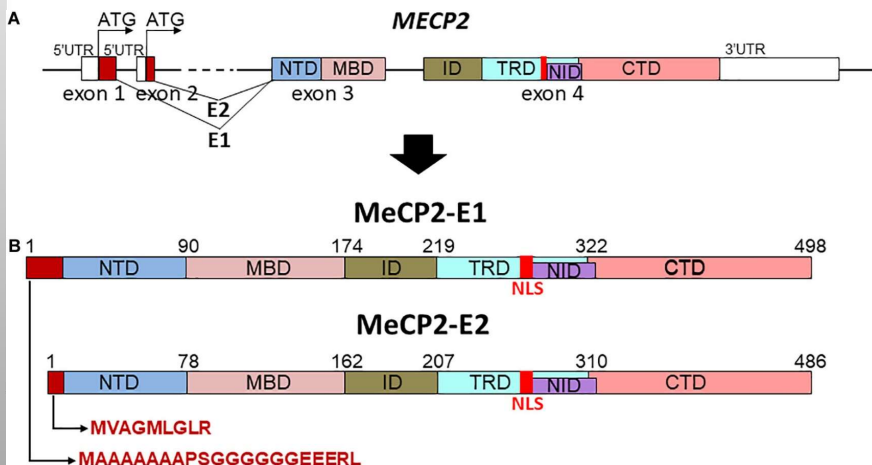
MECP2 presenta due isoforme: MeCP2-e1 ed MeCP2-e2

Solo le mutazioni nell'esone 1,3 e 4 causa RTT, mentre mutazioni nell'esone 2 non sono state riscontrate.

MeCP2-e1 e MeCP2-e2 contengono entrambi tre esoni, ma il codone iniziale è rispettivamente in ex1 ed in ex2.

La distinzione è importante perché è stato dimostrato che nei modelli murini le anomalie di MecP2-e1 (espresso nel SNC) porta a deficit cognitivi mentre MeCP-e2 non è espresso nel SNC e ha quindi minore rilevanza in RTT.

Fig. 1. Struttura genomica di *MECP2* e varianti di splicing. La sequenza codificante è rappresentata in giallo.

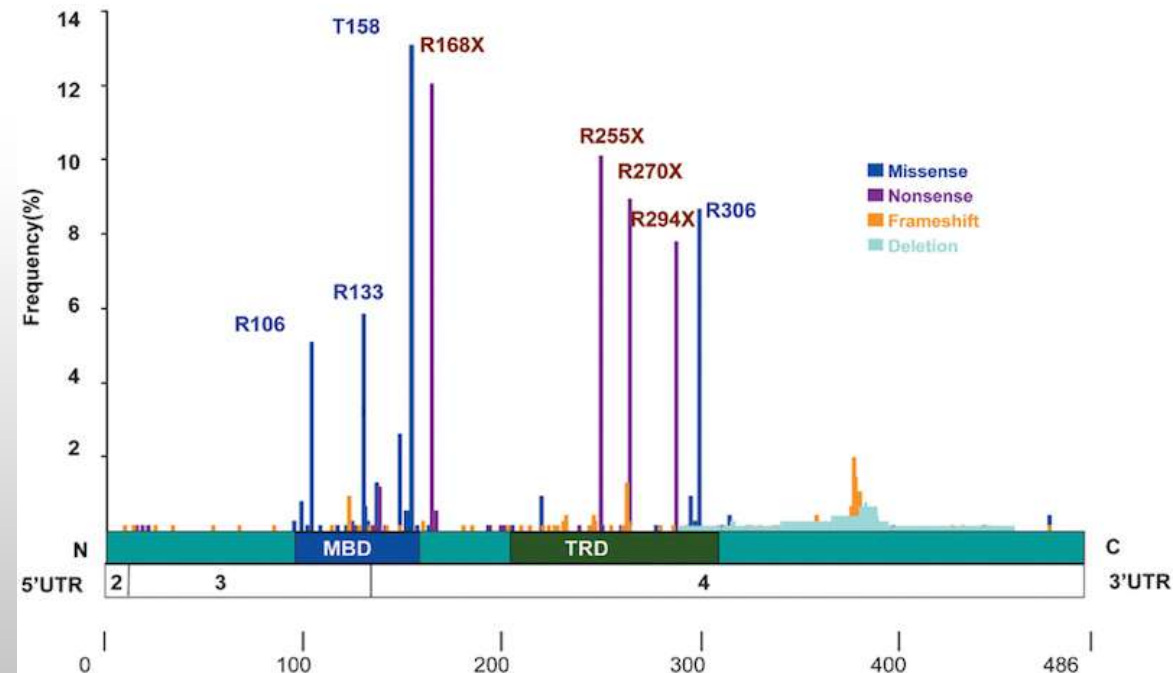


LA PROTEINA MECP2: LE MUTAZIONI

Il database Human Gene Mutation identifica 555 mutazioni che causano RTT in MECP2, delle quali il 99,5% sono *de novo* e originano dal cromosoma X paterno.

Il 70% delle mutazioni totali sono missenso o non senso. Le fenotipicamente più gravi sono le mutazioni troncanti mentre le missenso sono lievi

La variazione degli effetti fenotipici dipende anche dall'inattivazione dell'X.



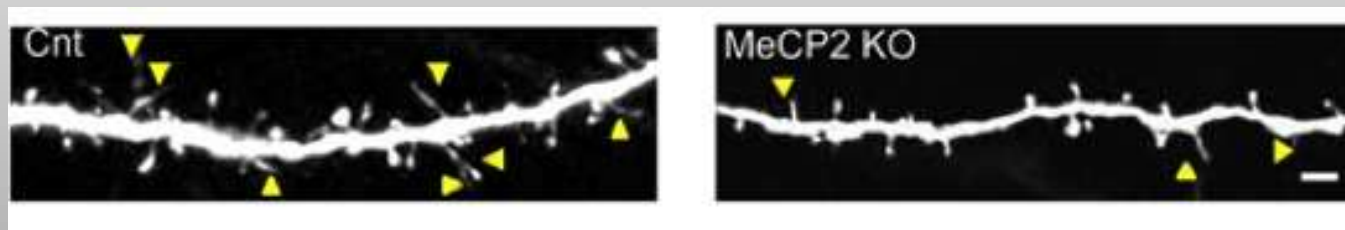
MODELLO MURINO

I roditori mutanti di MACP2 mostrano molte somiglianze fenotipiche con i pazienti RTT e si riscontrano tra le quattro e le sei settimane di età e muoiono tra le 8 e le 12 settimane.

Vengono utilizzati prevalentemente topi maschi.

Il laboratorio Bird ha sviluppato un modello di topo mutante *Mecp2* chiamato *Mecp2^{tm1Bird}*, con una riduzione del 50% nell'espressione di MeCP2 e di conseguenza fenotipo simile a RTT: tremori, zampe posteriori che si stringono, andatura irregolare.

Il soma e i nuclei dei neuroni mutanti *Mecp2* sono più piccoli e ravvicinati. In particolare si evidenziano anomalie nella arborizzazione e nelle spine dei dendriti dei neuroni nel SNC le quali sono notevolmente ridotte.



TROFINETIDE: LA FASE 3

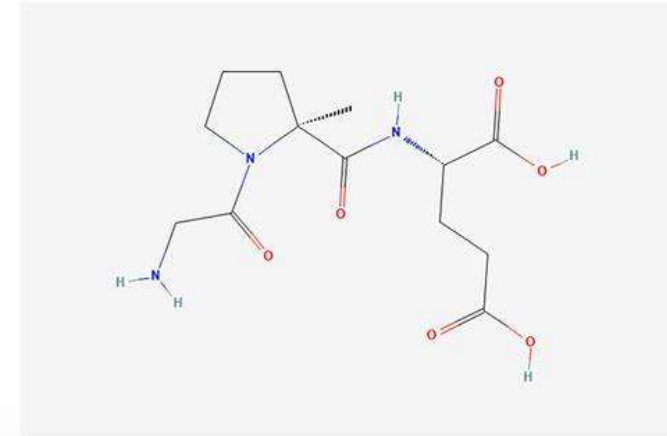
Il trofinetide è analogo alla glicina-prolina-glutammato sintetico.

La fase 2 è stata svolta con placebo, su 82 ragazze di età compresa dai 5-15 anni affetta da RTT. Tra le dosi somministrate si è visto un significativo miglioramento a quelle pazienti a cui veniva somministrato la dose di 200 mg/kg due volte al giorno.

Grazie ai risultati positivi James Youakim ha condotto «LAVENDER», un trial clinico di fase 3 di 12 settimane con doppio cieco, randomizzato e con placebo. Nella fase 3 sono state reclutate 187 donne dai 5-20 anni con RTT.

L'efficacia al trattamento è stato assegnato in base ad una serie di punteggi dati da: movimento delle mani, fonazione, agitazione, comportamenti ripetitivi, respirazione, sonno. È stata valutata anche la scala Clinical Global Impression-Improvement compilata dai medici.

La FDA ha approvato il trofinetide come prima ed unica terapia per la sindrome di Rett.



CONCLUSIONI:

La ricerca sta muovendo i suoi primi passi per quanto riguarda la sindrome di Rett, a Maggio 2023 migliaia di famiglie hanno visto il primo vero traguardo della ricerca grazie al farmaco trofinetide.

RTT è una sindrome silenziosa, i cui effetti non si mostrano subito e le bambine nascono apparentemente sane.

Saper riconoscere i sintomi è fondamentale per agire il prima possibile in modo da rallentare il più possibile il decorso della sindrome.

Saper riconoscere una sindrome significa averla conosciuta ed approfondita, purtroppo per la loro rarità spesso queste sindromi rimangono all'oscuro.

<https://gofund.me/de687178>

Ringrazio Melania che condividendo la storia della sorella Grace mi ha permesso di conoscere la sindrome delle bambine dagli occhi belli.



BIBLIOGRAFIA:

- <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2021.620859/full>
- <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fnl.15.29>
- https://cdn.lecturio.com/assets/Clinical-features_signs-in-RETT-syndrome.png
- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627307007568>
- <https://prorett.org/genetica.php>
- <https://www.fraxa.org/wp-content/uploads/2014/11/nnz-2566.jpg>
- <https://hospitalhealthcare.com/news/editors-pick/trofinetide-approved-for-rett-syndrome-from-two-years-of-age/>
- <https://prorett.org/nuove-patologie.php>
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31409060/>
- https://www.ansa.it/canale_salutebenessere/notizie/medicina/2023/06/09/sindrome-di-rett-test-clinici-promuovono-un-nuovo-farmaco_d3cf2f9a-ef1f-4c91-9177-7ec19fed0888.html
- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1551714422000301?via%3Dihub>
- https://royalsocietypublishing.org/doi/full/10.1098/rsob.170216?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org
- <https://lswn.it/biologia/sindrome-di-rett-e-alterazione-nello-sviluppo-delle-conessioni-sinaptiche-nuovo-studio-in-vivo-sul-modello-animale/>

RIASSUNTO

La sindrome Rett coinvolge un numero ristretto (1:10000) di bambine ed è legata al cromosoma X.

Il gene coinvolto è il gene MECP2 da cui deriva l'omonima proteina la quale è fondamentale per il corretto sviluppo dei neuroni all'interno del Sistema nervoso centrale. In particolare è l'isoforma MECP2-e1 ad essere implicata nella sindrome di Rett. Le principali mutazioni sono missenso e non senso (70%) ma tra le più fenotipicamente gravi ci sono quelle troncanti.

Le bambine hanno uno sviluppo apparentemente normale nei primi mesi di vita per poi manifestare i primi effetti della sindrome che peggiorano con il progredire dell'età. I sintomi possono variare ma quelli tipici della sindrome sono: perdita di motilità coordinata, perdita dell'uso della parola, movimenti stereotipati delle mani e crisi epilettiche.

Essendo una malattia genetica rara solo di recente si stanno evidenziando i primi traguardi per la sindrome RTT. Nella ricerca è stato fondamentale l'uso di roditori per evidenziare i miglioramenti e le caratteristiche in comune con i pazienti RTT umani.

Il trial clinico LAVENDER ha permesso di sperimentare gli effetti positivi di un farmaco, il trofinetide, fornendo per la prima volta una cura ai pazienti RTT.

