

Zespół Retta – postępy badań nad patogenezą

Rett Syndrome – progress of research on pathogenesis

Alina T. Midro

Zakład Genetyki Klinicznej, Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

STRESZCZENIE

Zespół Retta (RTT) jest neurorozwojowym schorzeniem uwarunkowanym genetycznie, które charakteryzuje się współwystępowaniem szeregu objawów klinicznych, głównie ze strony układu nerwowego, układu pokarmowego i kostnego. Zaburzenia powstają jako wynik mutacji genu *MECP2* z *locus geni* w Xq28, a w sporadycznych przypadkach na skutek mutacji innych genów: *CDKL5* (*STK9*), *NTNG1*, *MEF2C* lub *FOXG1*. Patogeneza RTT jest związana z nieprawidłową funkcją MeCP2, czynnika transkrypcyjnego działającego na geny docelowe w zależności od potrzeb homeostazy neuronalnej albo jako represor ich transkrypcji albo jako aktywator. Białko MeCP2 kontroluje wiele szlaków sygnałowych białek i przywrócenie ich funkcji może być wykorzystane do opracowania sposobów leczenia poszczególnych zaburzeń składających się na fenotyp RTT.

Słowa kluczowe: zespół Retta, *MECP2*, białko MeCP2, geny docelowe.

ABSTRACT

Rett syndrome (RTT) belongs to neurodevelopmental genetic disorders, which is characterised by a number of traits, mainly from neurological, gastro-intestinal and skeletal systems. This disorder is caused by *MECP2* mutations in *locus geni* at Xq28 and sporadically due to mutations of other genes *CDKL5* (*STK9*), *NTNG1*, *MEF2C* or *FOXG1*. Pathogenesis of RTT is connected with malfunctions of MeCP2 protein acting according to the needs of actual neuronal homeostasis as transcription repressor or as an activator of different target genes. MeCP2 protein controls many signalling pathways and uncovering their disturbances opens new possibilities for treatment in particular abnormalities of RTT phenotype.

Key words: Rett syndrome, *MECP2*, MeCP2 protein, target genes.

Zespół Retta [1] (RTT) (OMIM#312750) [2] stanowi grupę współwystępujących objawów klinicznych ze strony układu nerwowego (drgawki, stereotypie, brak mowy, hiperwentylacja, bezdechy, dystonia i inne), układu pokarmowego (refluks żołądkowy, zaparcia), układu kostnego (niski wzrost, skolioza, osteoporoza i inne). Zaburzenia powstają najczęściej w wyniku mutacji genu *MECP2* (ang. *Methyl-CpG-Binding Protein 2*; OMIM#300005) [2] położonego na chromosomie X w *locus* Xq28 albo na skutek przegrupowań genomowych obejmujących region krytyczny *locus* Xq28 prowadzących do jego utraty lub duplikacji. Ponadto w sporadycznych przypadkach podobne zmiany fenotypowe mogą być wywołane mutacjami innych genów np. *STK9* (*CDKL5*), *MEF2C*, *NTNG1* lub *FOXG1*. Fenotyp kliniczny i behawioralny RTT zmienia się fazowo w ciągu życia rozwojowego. Ocenę fenotypową, przebieg schorzenia, możliwości potwierdzenia rozpoznania za pomocą genetycznych testów diagnostycznych, a także istotne elementy poradnictwa genetycznego przedstawiono w poprzednich artykułach przeglądowych [3,13]. RTT cechuje duża heterogenność zmian klinicznych, która może być związana zarówno ze złożoną patogenezą wynikającą z nieprawidłowej funkcji

białka transkrypcyjnego MeCP2, jak też ze współdziałaniem innych czynników genetycznych i środowiskowych modyfikujących fenotyp.

Wiadomo już, że białko MeCP2 odgrywa kluczową rolę w dojrzewaniu neuronów, synaptogenezie i rozwoju układu nerwowego [14]. Ustalono, że MeCP2 w zależności od aktualnych potrzeb homeostazy neuronalnej, działa albo jako represor transkrypcji innych genów, albo jako jej aktywator [15,16]. Znajomość mechanizmów epigenetycznych i metabolicznych, za pomocą których białko MeCP2 kontroluje ekspresję genów docelowych, jest jeszcze ograniczona. Ich poznanie otwiera możliwości wyjaśnienia powstawania i rozwoju zmian neurologicznych u dziewczynek z RTT, a w perspektywie podjęcie prób ich poprawy.

Celem pracy jest przedstawienie przeglądu najnowszych danych o patogenezie zaburzeń wchodzących w skład RTT, co może stanowić bazę do poszukiwania sposobów ograniczenia negatywnych skutków nieprawidłowej funkcji MeCP2, prowadzących do tego schorzenia i jemu pokrewnych.

FENOTYP RTT – KRÓTKA CHARAKTERYSTYKA

Fenotyp dziewczynki z RTT przedstawia ryc. 1. Podstawą rozpoznawania klinicznego klasycznej formy RTT są zaburzenia fenotypu behawioralnego. Fenotyp zmienia się wraz z rozwojem dziecka i wyróżnia się kilka podstawowych faz rozwojowych [4-7]. Okres noworodkowy i wczesnodziecięcy przebiega zasadniczo prawidłowo, po czym następuje faza regresu z utratą między innymi nabytych już umiejętności komunikacyjnych i poznawczych, napadami drgawkowymi, stereotypiami rąk, zaburzeniami oddychania, a następnie faza względnej stabilizacji objawów i faza pogorszenia funkcji ruchowych w okresie dorastania. Do podstawowych objawów obiektywnych w klasycznej formie RTT należy spowolnienie przyrostu obwodu głowy, prowadzące zazwyczaj do wytworzenia się małowłowa. Obserwuje się opóźnienie wzrastania, niską masą ciała i nierzadko hipotonię mięśniową. Wiele dziewczynek wykazuje zdolność chodzenia, pomimo często braku fazy raczkowania, a także umiejętność wypowiadania pojedynczych słów. W miarę rozwoju następuje utrata celowego używania rąk i pojawienie się utrwalonych potem stereotypii ruchowych manifestujących się w różny sposób, np. klaskaniem, ich wykręcaniem, wkładaniem do buzi, targaniem za włosy, wykonywaniem ruchów przypominających ich mycie. Wraz z utratą komunikacji werbalnej obserwuje się napady irytacji, gniewu, krzyki nocne, a nawet samouszkodzanie się czy inne niepożądane formy zachowań. Mogą one wynikać także z poczucia bezradności w wyniku ograniczonych możliwości komunikowania się z otoczeniem czy nieradzenia sobie w sytuacji stresowej [6,16]. Pojawiająca się nadwrażliwość na dźwięki, ograniczona mimika twarzy i unikanie kontaktu wzrokowego przypominają zachowania autystyczne [18].

Zaburzenia zachowania po fazie regresu obejmują też zgrzytanie zębami, nocne napady śmiechu lub nieutulonego płaczu, nierzadko napady złości. Obniżaniu się zdolności poznawczych towarzyszy utrata koordynacji



Ryc. 1. Fenotyp dziewczynki z zespołem Retta (Uzyskano zgodę rodziców na umieszczenie fotografii). *Phenotype of girl with Rett syndrome (with parental agreement of photo presentation)*

ruchowej oraz rozwój ataksji i ograniczenia w zakresie zdolności do samodzielnego poruszania się. Pojawiają się także zaburzenia ze strony układu autonomicznego, najczęściej jako napadowa hiperwentylacja w czasie czuwania, zatrzymywanie oddechu, bezdechy z następowym odruchem Valsalwy, a także polykanie powietrza, gwałtowne wyrzucanie powietrza i śliny i inne [19]. Ważnym objawem mogą być różnego typu drgawki: od łatwych do kontrolowania aż do napadów drgawek padaczkowych toniczno-klonicznych [20]. Nasilenie drgawek i częstość ich występowania wykazują tendencję spadkową po okresie dojrzewania.

Często obserwuje się spadek masy ciała, pomimo dobrego apetytu, albo odwrotnie – narastającą otyłość. Mogą pojawiać się zaparcia. Osteopenia jest powodem skoliozy i częstych złamań kości. Stopy często są hipotroficzne, zimne, z niebieskawym zabarwieniem skóry. Wraz z upływem lat obserwuje się pogorszenie motoryki dużej, z cechami uogólnionej spastyczności, dystonii i pogłębianie się skoliozy.

Poważnym problemem mogą być zaburzenia kardiologiczne, takie jak tachykardia czy bradykardia zatokowa. Objawy parkinsonizmu zaznaczają się zwykle w starszym wieku, osiągając plateau w 6 i 7 dekadzie życia [21,22]. Przebieg, rodzaj zaburzeń i ich nasilenie są indywidualnie zmienne i dlatego obserwowana różnorodność obrazu klinicznego stwarza zrozumiałe trudności diagnostyczne.

Dodatkowe badania diagnostyczne

Badania neurofizjologiczne sugerują, że z patogenezą schorzenia są związane zarówno zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, jak i układu autonomicznego [23]. W zapisie EEG zwracają uwagę zmiany ogniskowe, wieloogniskowe i uogólnione z występowaniem wolnego rytmu fal *theta*, sugerując, że zmieniona jest pobudliwość korowa mózgu. Jednocześnie zmiany zapisu EEG nie są na tyle charakterystyczne, aby mogły stanowić podstawę diagnostyczną RTT. Zapis wykazuje zmienność między poszczególnymi osobami i zmienia się w poszczególnych fazach życia danej osoby [24]. Natomiast w zapisie elektrokardiograficznym obserwuje się często długi QT, co sugeruje zaburzenia układu autonomicznego [25].

UDZIAŁ GENÓW W ETIOPATOGENIEZIE RTT

MECP2. Gen *MECP2* (ang. *Methyl-CpG-binding protein 2*) (OMIM*300005) [2] jest podstawowym genem, którego mutacje prowadzą do wykształcenia fenotypu RTT [26,27]. Prawie wszystkie mutacje *MECP2* powstają *de novo*, najczęściej na chromosomie ojcowskim. Rodzinne występowanie RTT należy do wyjątków. Przyczyną rodzinnego występowania RTT może być matczyzna mozaika germinalna [28] albo ukierunkowana (nieselektywna) inaktywacja chromosomu X z mutacją u matki [29]. Opisano też wyjątkową sytuację wystąpienia mozaiki germinalnej u ojca [30] jak też rodzinne występowanie fenotypu RTT bez mutacji w genie *MECP2* wraz z pełną selektywną formę dziedziczenia inaktywacji chromosomu X [31].

Gen *MECP2* wielkości około 75 tysięcy par zasad zawiera 4 eksony [31,33]. Schemat struktury genu i sposób alternatywnego składania pierwotnego transkryptu genu

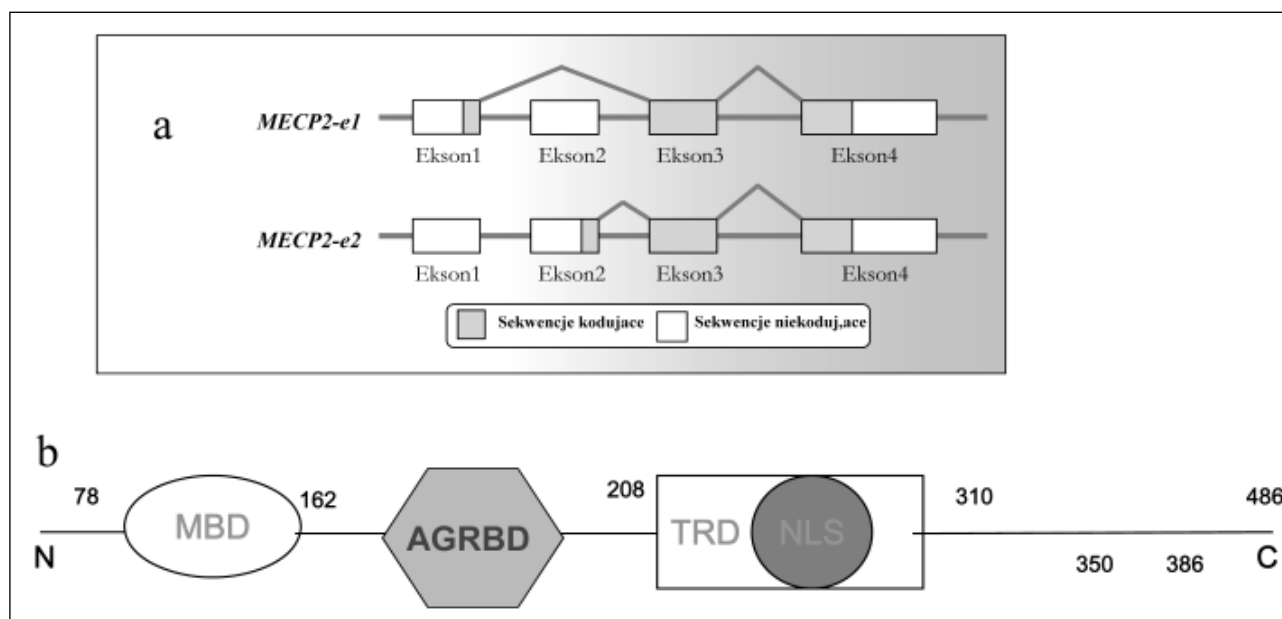
prowadzący do powstania dwóch izoform transkryptu przedstawiono na ryc. 2a. W budowie genu zwraca uwagę obecność niespotykanej w innych genach proporcjonalnie niezwykle długiej części niekodującej genu, obecność dodatkowych sekwencji z możliwością syntezy funkcjonalnego niekodującego RNA kontrolującego proces składania transkryptów oraz długie sekwencje intronów, których funkcja regulatorowa nie została jeszcze do końca zdefiniowana [34]. Dotychczas poznano kilkaset mutacji genu *MECP2*. Badania dotyczące Słowian i populacji polskiej potwierdzają, że typ i rodzaj mutacji genu *MECP2* jest podobny jak w innych populacjach. Najczęściej są to mutacje typu T158M, R168X, R270X i R133C oraz delecje w obrębie terminalnego regionu genu [35-37]. Dużym zaskoczeniem było odkrycie, że duplikacja genu *MECP2* powoduje efekt fenotypowy podobny do efektu wywołanego jego utratą [38-42]. Należy dodać, że korelacje fenotypowo-genotypowe są indywidualnie zmienne, co może wskazywać, że różne czynniki: genetyczne, epigenetyczne i lub środowiskowe mogą modyfikować fenotyp wywołany przez określoną mutację *MECP2* [43].

Gen *MECP2* jest położony na chromosomie X, który podlega inaktywacji. Z tego powodu komórki u dziewczynek z RTT stanowią somatyczną mozaikę w taki sposób, że w jednej linii znajdują się komórki z aktywnym chromosomem X zawierającym gen *MECP2* zmutowany podczas inaktywacji partnerskiego chromosomu X, a w drugiej linii są komórki, w których aktywność wykazuje chromosom X z prawidłowym niezmutowanym genem *MECP2* [44]. Ocena proporcji poszczególnych linii w mozaice wskazuje, że inaktywacja chromosomu X w parze chromosomów X u dziewczynek RTT i ich matek najczęściej jest losowa podobnie jak u osób zdrowych [45]. U niektórych dziewczynek obserwuje się jednak mechanizm selektyw-

nej inaktywacji, co może modyfikować fenotyp i przebieg schorzenia w zależności od tego, który chromosom X będzie preferowany. Modyfikujący wpływ rodzaju inaktywacji chromosomu X obserwowano między innymi u bliźniąt monozygotycznych demonstrujących zróżnicowane formy kliniczne [46]. U myszy transgenicznych stanowiących model RTT, zaobserwowano bezpośrednią relację między stopniem selektywności w inaktywacji chromosomu X a ciężkością i rodzajem występujących zaburzeń fenotypu [47]. Należy dodać, że selektywność inaktywacji chromosomu X jest tylko jednym z czynników modyfikujących fenotyp RTT [48-50].

CDKL5 (STK9). Obecność mutacji odcinających oraz mutacje zmiany sensu odczytu w genie *CDKL5 (STK9)*, kodującym cyklinozależną kinazę 5 (ang. *cyclin-dependent kinase-like 5*) (OMIM*300203) [2] znaną też jako kinaza 9 seryno-treoninowa (ang. *serine/threonine protein kinase 9*), prowadzą do wykształcenia wariantowego fenotypu RTT, zwanego podtypem Hanefeld. Cechuje go występowanie napadów drgawkowych już w okresie noworodkowym. Wykazano, że *CDKL5* i *MECP2* są wzajemnie zależne, posiadają zdolność do autofosforylacji i biorą udział w tym samym szlaku sygnałowym [51,52]. Gen *CDKL5* zmapowano w locus Xp22 [53,54].

FOXG1. Shoichet i wsp. [55] opisali dziewczynkę ze znacznym opóźnieniem rozwoju umysłowego, małą głową i agenezją ciała modzelowatego, u której wykryto zrównoważoną cytogenetycznie translokację chromosomową t(2;14)(p22;q12) *de novo*, a w regionie punktu złamania 14q12 obserwowano dodatkową inwersję wielkości 720-kbp. Zmiany cytogenetyczne spowodowały uszkodzenie genu *FOXG1* (ang. *Forkhead Box G1*) (OMIM+164874) [2] w regionie jego końca 5' odpowiedzialnego za tworzenie się białka wariantowego w wyniku alternatywnego składa-



Ryc. 2. Schemat struktury genu *MECP2* oraz budowy białka MeCP2: a) sposób alternatywnego składowania pierwotnego transkryptu genu prowadzący do powstania dwóch izoform transkryptu, b) poszczególne domeny białka MeCP2. *Scheme of MECP2 gene structure and organization of MeCP2 protein: a) way of alternative splicing of primary transcript of gene coming to origin two isoforms of transcript, b) particular domains of MeCP2 protein*

nia pierwotnego transkrypty. Dziewczynka już w wieku dwu tygodni wykazywała objawy spastyczności mięśniowej dużego stopnia, w wieku sześciu miesięcy nie unosiła jeszcze głowy i wtedy zaobserwowano nabyte małogłowie. W wieku siedmiu lat jeszcze samodzielnie nie siedziała, ani nie chodziła. Nie rozwinęła się jej komunikacja werbalna, a pojawiły się drgawki i objawy tetraplegii. Ariani i wsp. [56] zidentyfikowali u dwóch niespokrewnionych dziewczynek, u których obserwowano małogłowie nabyte, odmienny rozwój umysłowy oraz stereotypie ruchowe, dwie różne heterozygotyczne mutacje w genie *FOXG1*. Powyższe obserwacje sugerują, że mutacje genu *FOXG1* mogą być też odpowiedzialne za kształtowanie fenotypu RTT.

MEF2C. Zweier i wsp. [57] ostatnio wykazali, że mutacje bądź utrata (poprzez mikrodelecje) genu *MEF2C* (ang. *Myocyte-specific Enhancer Factor-2* lub *Mads Box Transcription Enhancer Factor 2, polypeptide c*) (OMIM, *600662) [2] prowadzą do obniżenia stężenia zarówno białka MeCP2, jak i CDKL5. To białko odgrywa istotną rolę w programowaniu wczesnego różnicowania neuronów i prawidłowej dystrybucji w *neocortex*. Jak dotąd wykryto mutacje tego genu u czterech osób z atypową formą z. Retta i obserwowano podobne cechy kliniczne u dwójki dzieci z zespołem mikrodelecji 5q14.3q15.

NTNG1. Borg i wsp. [58] opisali dziewczynkę z cechami RTT, która była nosicielką translokacji chromosomowej wzajemnej pomiędzy chromosomami 1 i 7. Wykazano, że w punkcie złamania na chromosomie 1 została przerwana ciągłość genu *NTNG1* (ang. *Netrin G1*) (OMIM*608818) [2], natomiast na chromosomie 7 ciągłość genów była zachowana. Ponieważ netryna wykazuje ekspresję w mózgu i wykazuje istotną funkcję w jego rozwoju, stąd gen *NTNG1* może być nowym genem kandydującym dla RTT. Przeprowadzone przez Archera i wsp. [59] badania genu *NTNG1* w grupie 115 dziewczynek z RTT nie wykazały jednak patogenicznej mutacji *NTNG1*. Z tego względu gen *NTNG1* pozostaje nadal genem kandydującym.

ZNACZENIE BIAŁKA MECP2 W PATOGENIEZIE RTT

Budowa i funkcja

Białkiem kodowanym przez gen *MECP2* jest czynnik transkrypcyjny MeCP2, składający się z czterech głównych domen funkcjonalnych (ryc. 2b): – domeny MBD (ang. *methyl-CpG-binding domain*) odpowiedzialnej za specyficzne przyłączanie MeCP2 do zmetylowanych par CpG najczęściej w obrębie promotorów różnych genów, – domeny AGRBD (ang. *arginine-glycine repeat RNA-binding domain*) wiążącej RNA o sekwencji powtarzalnej, – domeny TRD (ang. *transcriptional repression domain*), która współdziała z kompleksem białek represyjnych mSin3A oraz deacetylazami histonowymi w procesie kondensacji chromatyny, – domeny WW (WW RNA *splicing factor binding region* lub inaczej: *WW group II binding domain*) łączącej się z RNA uczestniczącym w procesie „splicingu” w tym, m. in. z czynnikiem transkrypcyjnym YB1 (ang. *Y box-binding protein 1*). Białko posiada też dwa regiony NLS (ang. *nuclear localization signal*), pozwalające na przekraczanie otoczki jądrowej przez to białko [60].

Białko MeCP2 dość długo uznawano za uniwersalny represor transkrypcyjny z uwagi na funkcje domeny MBD oraz TRD. Podwyższoną ekspresję tego białka obserwowano postnatalnie, zwłaszcza na terenie mózgowia, wskazując na jego udział w regulacji procesu różnicowania komórki nerwowej i synaptogenezy [60]. Z badań przeprowadzonych przez Chahrour i wsp. [61] na modelu myszy wynika, że *Mecp2* w podwzgórzu znacznie częściej działa jako aktywator wielu genów docelowych niż jako ich represor. Okazuje się, że forma działania *Mecp2* może być związana ze stopniem metylacji promotora danego genu będącego celem regulacji jego ekspresji. Jeśli metylacja jest słabsza, dochodzi wówczas do aktywacji ekspresji danego genu, a jeśli metylacja promotora jest silniejsza, to wówczas jest realizowana funkcja represyjna *Mecp2* w stosunku do genu. Z tego względu białko MeCP2 należy uważać za ważny czynnik kontrolujący ekspresję poszczególnych genów, a szczególnie działających na terenie układu nerwowego. Ogromnym bodźcem do poszukiwania leków poprawiających funkcje danego szlaku sygnałowego białek, których translacja jest zaburzona w RTT, okazały się wyniki badań, które wykazały na modelu myszy, że neuronalne zmiany wywołane mutacją genu *mecp2* mogą być odwracalne. Potwierdzono też, że przed i po odwróceniu funkcji *mecp2* w układzie nerwowym nie obserwuje się procesów degeneracyjnych tkanki nerwowej [16].

Rola białka MeCP2 w rozwoju mózgu i niektórych jego funkcji

Bardzo ważnym terenem oddziaływań białka MeCP2 jest jego wpływ na ekspresję innych genów ważnych w procesie synaptogenezy i udział w torowaniu transmisji synaptycznej. Jednym z jej elementów jest relacja pomiędzy MeCP2 i CREB1 (ang. *cAMP response element-binding protein 1*) istotna w procesach utrzymania plastyczności nerwowej. Biosynteza obydwu białek jest wzajemnie zależna, bowiem w mysie białko *Mecp2* indukuje aktywność *creb1*, natomiast nadmiar *creb1* hamuje biosyntezę *Mecp2* [61]. Ponieważ obydwa białka są fosforylowane w wyniku aktywacji neuronalnej, przypuszcza się, że obydwa wpływają na ekspresję genów, które są aktywowane w czasie rozbudowy i formowania nowych synaps. Potwierdzają to obserwacje wskazujące, że mniejsza jest liczba pobudzanych synaps, gdy mutacje prowadzą do niedoboru *mecp2*, niż gdy występuje nadekspresja *mecp2* [61]. Badania Chena i wsp. [62] wykazały po raz pierwszy, że w wyniku depolaryzacji komórki nerwowej następuje fosforylacja białka MeCP2 i następnie uwolnienie MeCP2 z trzeciego promotora genu *BDNF* (ang. *brain-derived neurotrophic factor*) umożliwiając jego transkrypcję [62]. Dalsze badania Zhou i wsp. [63] dowiodły, że w wyniku pobudzenia neuronu indukowana jest fosforylacja seryny 421 (S421) w MeCP2, potwierdzając udział tego białka w kontrolowaniu synaptogenezy i rozbudowy dendrytów. Zwraca uwagę, że w modelu mysim RTT zaobserwowano też dysfunkcję *Mecp2* w neuronach hipokampa, która prowadziła do opóźnienia dojrzewania komórek, obniżenia syntezy białek presynaptycznych oraz zredukowanej gęstości kolców dendrytów [64–66]. Jest to zgodne z od dawna znanymi obserwacjami zmniejszonego rozkrzewiania dendrytów w niektórych obszarach mózgowia u dziewcz-

czynnik z RTT oraz zmniejszonych rozmiarów komórek nerwowych [67] przy braku w nich zmian degeneracyjnych [68]. Okazuje się, że konsekwencje niedoboru białek kodowanych przez geny podlegające kontroli *Mecp2* i przerywanie transsynaptycznej drogi sygnałowej w RTT [69] mogą być poprawione. Ostatnio udało się przywrócić zaburzoną funkcję na poziomie synapsy u myszy modelowych RTT za pomocą podania egzogenego *bdnf* [70]. Podobnie, wprowadzając insulinopodobny czynnik wzrostu *igf1* (ang. *insulin like growth factor 1*), cechujący się szerokim spektrum działania na układ nerwowy, udało się u myszy odbudować gęstość kolców dendrytycznych i ustabilizować częściowo plastyczność na terenie kory mózgowej [71].

Rola białka MeCP2 w powstawaniu zaburzeń oddechowych

Z nieprawidłowym rozwojem układu nerwowego spowodowanym przez niedobór białka MeCP2 mogą mieć związek zaburzenia oddechowe obserwowane w RTT. Podawane są różne próby wyjaśnienia tej zależności, takie jak dysfunkcja kory mózgowej [72] niedojrzałość pnia mózgu [73], zaburzenia na szlakach wstępujących (mostowym i błędnym) [74] lub też osłabienie układu noradrenergicznego [75]. Badanie tego procesu na modelach mysich RTT wykazało, że w niektórych okolicach mózgu obserwuje się postępujący z wiekiem deficyt syntezy *bdnf*, zaznaczający się szczególnie na terenie krytycznych regionów homeostazy oddechowo-kръżeniowej, jakim są pień mózgu oraz czaszkowe zwoje czuciowe [23,76-78]. Wykazano też, że białko BDNF jest modulatorem aktywności synaptycznej na różnych poziomach regulacji aktywności układu autonomicznego i jego funkcji kontrolowania procesu oddychania [73]. Ponadto *bdnf* należy do czynników reagujących na stres oksydacyjny, przeciwdziałając niedotlenieniu mózgu [74-81]. Białko *Mecp2* regulując transkrypcję *bdnf* chroni więc mózg przed niedotlenieniem, a brak tej ochrony może być istotnym elementem patogenezы zaburzeń występujących w RTT [81]. Interesujące są badania, które wskazują, że w warunkach eksperymentalnych na myszach poziom ekspresji *bdnf* można było zwiększyć na drodze depolaryzacji *in vitro* albo *in vivo* poprzez podawanie myszom „*Mecp2 null*” ampakiny (1-(1,4-benzodioxan-6-yl-carbonyl) piperidine – CX546), środka, który ułatwia aktywację receptorów glutamatergicznych AMPA [82]. Zastosowanie ampakiny pozwoliło uzyskać funkcjonalną normalizację zaburzeń oddechowych wywołanych mutacją *Mecp2* [83]. Długotrwałe efekty działania ampakiny związane są z jej zdolnością do zwiększania zarówno transkryptu *bdnf*, jak i stężenia białka *bdnf* [84,85]. Okazało się, że podawanie ampakiny może też zwiększać w hipokampie efektywność długotrwałego potencjału, (LTP) i ułatwiać przebieg procesu uczenia się i magazynowania pamięci [86,87]. Wydaje się więc, że nagromadziło się dość dużo przesłanek, aby rozpatrywać ampakinę docelowo jako środek terapeutyczny w przypadku zaburzeń oddechowych występujących w RTT i przeprowadzić próby kliniczne potwierdzające jej korzystne działanie u człowieka i wykluczające działania niepożądane.

Innym sposobem poprawiającym zaburzenia oddechowe u myszy RTT było podanie desipraminy (DMI),

leku od dawna stosowanego w klinice dorosłych w leczeniu depresji, działającego poprzez obniżanie stężenia norpinefryny [75,78,88].

Okazuje się, że na ograniczenie zaburzeń oddychania w RTT może wpływać korzystnie stymulacja behawioralna działająca na bazie interakcji pomiędzy pniem mózgu i korą czołową [19,89-91].

Udział białka MeCP2 w reakcji organizmu na stres oraz w patogenezы otyłości

Wykazano, że *Mecp2* wpływa na zwiększenie ekspresji genów regulujących syntezę glikokortykoidów, w tym genu kinazy *Sgk1* (ang. *serum glucocorticoid-inducible kinase 1*) oraz genu białka *Fkbp5* (ang. *FK506-binding protein 5*) [92]. Badania McGilla i wsp. [93] nad fizjologiczną reakcją odpowiedzi na stres wykazały podwyższone stężenie kortykosteronu u myszy modelowych z mutacją *Mecp2308* oraz zwiększenie ekspresji genu *Crh* (ang. *corticotropin-releasing hormone*) kodującego kortykoliberynę, spowodowane funkcjonalną niewydolnością białka *Mecp2*.

Jedną z konsekwencji reakcji na stres może być nadmierne łaknienie. Okazuje się, że u myszy pozbawionych wybiórczo genu *mecp2* zmieniona jest ekspresja genu *sim1* (ang. *single-minded, Drosophila, homolog of 1*), ważnego neurogenego czynnika transkrypcyjnego [94], a także podwyższone stężenie leptyny, melankortyny, białka *arc* (ang. *activity-regulated cytoskeleton-associated protein*) oraz neuropeptydu Y [96], co może być przyczyną występującej otyłości u niektórych z tych zwierząt. Można przypuszczać, że otyłość u niektórych dziewczynek z RTT być może jest spowodowana takim mechanizmem.

Inne geny docelowe i szlaki sygnałowe kontrolowane przez MeCP2

Obecnie znanych jest już wiele genów docelowych specyficznie regulowanych przez białko MeCP2 [97-103]. Przykłady genów, których ekspresja jest bezpośrednio regulowana przez białko MeCP2, przedstawiono w tabeli I. Ich identyfikacja jest jednym z kluczowych zagadnień poznania patogenezы schorzenia i ustalenia celów terapeutycznych. Udzielenie szlaków sygnałowych z powodu braku poszczególnych białek wskutek albo zablokowania ekspresji kodujących je genów, albo ich nadmiernej aktywacji wywołanej nieprawidłową funkcją czynnika transkrypcyjnego MeCP2, otwiera nowe możliwości propozycji terapeutycznych w zakresie ograniczania powstawania i rozwoju poszczególnych zaburzeń składających się na fenotyp RTT.

PODSUMOWANIE

Pomimo identyfikacji różnych grup genów regulowanych przez MeCP2 nadal pozostaje wiele niejasności w rozumieniu, w jaki sposób zaburzenie ich regulacji przez MeCP2 wpływa na funkcje układu nerwowego. Skoro wykazano, że MeCP2 reguluje funkcje wielu genów nie tylko jako ich represor, jak dotąd sądzono, ale także jako ich aktywator, to obecnie proponowane nowe sposoby leczenia zaburzeń powinny uwzględniać, czy zaburzenia w RTT spowodowane są nadmiarem MeCP2, czy jego niedoborem. Dotychczasowe próby „udzielenia” szlaków sygnałowych białek,

Tab. I. Rodzaj niektórych genów docelowych i funkcje ich produktów białkowych podlegające regulacji przez białko MeCP2/mecp2. *Some target genes which are regulated by protein MeCP2/mecp2 and function of protein products*

Gen Gene	Rodzaj kodowanego białka i jego funkcja Type of coding protein and its function	Piśmiennictwo References
Bdnf	Mózgowy czynnik wzrostu – kontroluje dojrzewanie neuronów, plastyczność neuronalną, funkcje oddychania	Chen i wsp. 2003 [62]
DLX5/ Dlx5	Neuronalny czynnik transkrypcyjny	Horike i wsp. 2005 [96]
Sgk1	Regulator przesyłu szlaku sygnałowego glikokortykoidów w osi podwzgórze-przysadka	Nuber i wsp. 2005 [92]
Fkbp5	Regulator przesyłu szlaku sygnałowego glikok. Przesył sygnału w osi podwzgórze przysadka	Nuber i wsp. 2005 [92]
Uqcrc1	Regulator mitochondrialny reakcji oddechowej	Kriaucionis i wsp. 2006 [98]
ID1-3/ Id1-3	Neuronalny czynnik transkrypcyjny	Peddada i wsp. 2006 [101]
FXYD1/ Fxyd1	Regulator kanału jonowego	Deng i wsp. 2007 [95]
ID1-ID4	Inhibitory różnicowania	Peddada i wsp. 2006 [101]
IGFBP3/ Igfbp3	Białko wiążące czynnik wzrostu	Itoh i wsp. 2007 [97]
Crh	Kortykoliberyna – hormon osi podwzgórze-przysadka	McGill i wsp. 2006 [93]
UBE3A	Ligaza ubikwityny E3A	Samaco i wsp. 2004 [102]
GABRB3	Receptor B3 kwasu gamma-amino-masłowego GABA	Samaco i wsp. 2004 [102]
MiRN 184	Micro RNA 184 – regulator translacji	Nomura i wsp. 2008 [100]
mef2c	Polipeptydowy cz. transkrypcyjny miocytów	Li i wsp. 2008 [103]

których niedobór lub nadmiar wynika ze zmienionej ekspresji kodujących je genów docelowych podlegających regulacji przez Mecp2, są **optymistycznym i realnym** kierunkiem poszukiwania pomocy osobom ze zmianą genetyczną. Powstawanie niedotlenienia mózgu, przed którym w warunkach prawidłowych chroni prawidłowo funkcjonujące

białko MeCP2, jest jednym z ważkich patomechanizmów i walka z konsekwencjami stresu oksydacyjnego wyznacza kolejny kierunek pomocy. Można mieć nadzieje, że te wszystkie dane przełożą się na możliwości efektywnego leczenia dziewczynek z zespołem Retta i przywrócenia im prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Hagberg B., Aicardi J., Dias K., et al.: A progressive syndrome of autism dementia ataxia and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases. *Ann Neurol* 1983; 14: 471-479.
- [2] Online Mendelian Inheritance in Man .www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/
- [3] Midro A.T.: Genetyczne podłoże zespołu Retta – gen MECP2. *Neurol Dziec* 2001; 10: 71-83.
- [4] Midro A.T.: Poradnictwo genetyczne w zespole Retta. Część I. Diagnostyka fenotypowa i molekularna. *Przegl Ped* 2002; 32 (2): 98-103.
- [5] Midro A.T.: Poradnictwo genetyczne w zespole Retta. Część II. Problemy psychologiczne i prognoza rozwoju. *Przegl Ped* 2002; 32 (2): 158-162.
- [6] Uścińska E., Skawrońska M., Midro A.T.: Poradnictwo genetyczne w z. Retta. Część III. Korelacja genotypowo-fenotypowa. *Przegl Ped* 2005; 35 (1): 41-49.
- [7] Midro A.T., Midro H.: Czy dialog genów ze środowiskiem może kształtować fenotyp zachowania w zespole Retta i innych zaburzeniach? *Psych Pol* 2006; 11 (5): 949-967.
- [8] Midro A.T.: Nie tylko genetyczne uwarunkowanie zespołu Retta. *Autyzm* 2006; 5: 22-27.
- [9] Midro A. T., Haus O., Kobel-Buys K. et al.: Możliwości wspomagania rozwoju dzieci z zespołami uwarunkowanymi genetycznie. Doświadczenia z corocznych spotkań integracyjnych. [w:] *W drodze do brzegu życia*. Krajewska-Kulał E., Nyklewicz W., Łukaszk C. (red.), Uniwersytet Medyczny, Białystok 2008, V, 315-329.
- [10] Midro A.T., Posmyk R.: Poradnictwo genetyczne w zespole Retta. Część IV. Udział rodziców. *Przegl Ped* 2009; 39 (3): 193-199.
- [11] Midro A.T.: Schorzenia uwarunkowane genetycznie ze szczególnym uwzględnieniem schorzeń genomowych. [w:] *Pediatrics – co nowego?* Otto-Buczowska E. (red.), Cornetis, Wrocław 2007, 361-369.
- [12] Midro A.T.: Śmierć społeczna w praktyce genetyki klinicznej. [w:] *W drodze do brzegu życia*. Krajewska-Kulał E., Nyklewicz W., Łukaszk C. (red.), Uniwersytet Medyczny, Białystok 2007, III, 399-408.
- [13] Midro A.T.: Nie tylko genetyczne uwarunkowanie zespołu Retta. *Autyzm* 2006; 5: 22-27.
- [14] Zoghbi H.Y.: Postnatal neurodevelopmental disorders: meeting at the synapse? *Science* 2003; 302: 826-830.
- [15] Williamson S.L., Christodoulou J.: Rett syndrome: new clinical and molecular insights. *Eur J Hum Genet*. 2006; 14 (8): 896-903.

- [16] Chahrouh M., Zoghbi H.Y.: The Story of Rett Syndrome: From Clinic to Neurobiology. *Neuron* 2007; 56 (3): 422-437.
- [17] Mount R.H., Hastings R.P., Reilly S. et al.: Behavioural and emotional features in Rett syndrome. *Disabil Rehabil* 2001; 23: 129-138.
- [18] Nomura Y.: Early behavior characteristics and sleep disturbance in Rett syndrome. *Brain Dev* 2005; 27 (1): 35-42.
- [19] Weese-Mayer D.E., Lieske S.P., Boothby C.M. et al.: Autonomic nervous system dysregulation: breathing and heart rate perturbation during wakefulness in young girls with Rett syndrome. *Pediatr Res* 2006; 60: 443-449.
- [20] Jian L., Nagarajan L., de Klerk N. et al.: Predictors of seizure onset in Rett syndrome. *J Pediatr* 2006; 49: 542-547.
- [21] Hagberg B.: Rett syndrome: long-term clinical follow-up experiences over four decades *J Child Neurol* 2005; 20: 722-727.
- [22] Roze E., Cochen V., Sangla S. et al.: Rett syndrome: An overlooked diagnosis in women with stereotypic hand movements psychomotor retardation Parkinsonism and dystonia? *Mov Disord* 2007; 22: 387-389.
- [23] Ogier M., Katz D.M.: Breathing dysfunction in Rett syndrome: Understanding epigenetic regulation of the respiratory network. *Respir Physiol Neurobiol* 2008; 164: 55-63.
- [24] Moser S.J., Weber P., Lutschg J.: Rett syndrome: clinical and electrophysiologic aspects. *Pediatr Neurol* 2007; 36: 95-100.
- [25] Glaze D.G.: Neurophysiology of Rett syndrome *J. Child Neurol* 2005; 20: 740-746.
- [26] Chahrouh M., Zoghbi H.Y.: The story of Rett syndrome: from clinic to neurobiology. *Neuron* 2007; 56 (3): 422-437.
- [27] Amir R.E., Van D.V., Wan M. et al.: Rett syndrome is caused by mutation in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet* 1999; 23: 185-188.
- [28] Venancio M., Santos M., Pereira S.A. et al.: An explanation for another familial case of Rett syndrome: maternal germline mosaicism. *Europ J. Hum Genet* 2007; 15: 902-904.
- [29] Gill H., Cheadle J.P., Maynard J. et al.: Mutation analysis in the MECP2 gene and genetic counselling for Rett syndrome. *J Med Genet* 2003; 40: 380-384.
- [30] Evans J.C., Archer H.L., Whatley S.D. et al.: Germline mosaicism for a MECP2 mutation in a man with two Rett daughters. *Clin Genet* 2006; 70 (4): 336-338.
- [31] Villard L., Lévy N., Xiang F. et al.: Segregation of a totally skewed pattern of X chromosome inactivation in four familial cases of Rett syndrome without MECP2 mutation: implications for the disease. *J Med Genet* 2001; 38 (7): 435-442.
- [32] Quaderi N.A., Meehan R.R., Tate P.H. et al.: Genetic and physical mapping of a gene encoding a methyl CpG binding protein Mecp2, to the mouse X chromosome. *Genomics* 1994; 22: 648-651.
- [33] D'Esposito M., Quaderi N.A., Ciccociola A. et al.: Isolation physical mapping and northern analysis of the X-linked human gene encoding methyl CpG-binding protein MECP2. *Mamm Genome* 1996; 7: 533-535.
- [34] Singh J., Saxena A., Christodoulou J. et al.: MECP2 genomic structure and function: insights from ENCODE. *Nucleic Acids Res* 2008; 36(19): 6035-6047.
- [35] Jurkiewicz D., Popowska E., Tylki-Szymańska A. et al.: Molekularne mechanizmy powstawania zespołu Retta. *Post Biol Kom* 2006; 33 (2): 186-196.
- [36] Djarmati A., Dobricic V, Kecmanovi M. et al.: MECP2 mutations in Serbian Rett syndrome patients. *Acta Neurol Scand* 2007; 116: 413-419.
- [37] Matijevic T., Knezevic J., Slavica M. et al.: Rett Syndrome: From the Gene to the Disease. *Eur Neurol* 2008; 61 (1): 3-10.
- [38] Ariani F., Mari F., Pescucci C. et al.: Real-time quantitative PCR as a routine method for screening large rearrangements in Rett syndrome: Report of one case of MECP2 deletion and one case of MECP2 duplication. *Hum Mutat* 2004; 24: 172-177.
- [39] Friez M.J., Jones J.R., Clarkson K. et al.: Recurrent infections hypotonia and mental retardation caused by duplication of MECP2 and adjacent region in Xq28. *Pediatrics* 2006; 118: 1687-1695.
- [40] Lugtenberg D., de Brouwer A.P., Kleefstra T. et al.: Chromosomal copy number changes in patients with non-syndromic X linked mental retardation detected by array CGH. *J Med Genet* 2006; 43: 362-370.
- [41] Meins M., Lehmann J., Gerresheim F. et al.: Submicroscopic duplication in Xq28 causes increased expression of the MECP2 gene in a boy with severe mental retardation and features of Rett syndrome. *J Med Genet* 2005; 42: 12.
- [42] Van Esch H., Bauters M., Ignatius J. et al.: Duplication of the MECP2 region is a frequent cause of severe mental retardation and progressive neurological symptoms in males. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 442-453.
- [43] Gonzales M.L., LaSalle J.M.: The role of MeCP2 in brain development and neurodevelopmental disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2010; 2: 127-134.
- [44] Bourdon V., Philippe C., Bienvenu T. et al.: Evidence of somatic mosaicism for a MECP2 mutation in females with Rett syndrome: diagnostic implications. *J Med Genet* 2001; 38: 867-871.
- [45] Huppke P., Maier E. M., Warnke A. et al.: Very mild cases of Rett syndrome with skewed X inactivation. *J Med Genet* 2006; 43: 814-816.
- [46] Dragich J., Houwink-Manville C., Schanen N. et al.: Rett syndrome: a surprising result of mutation in MECP2. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 2365-2375.
- [47] Young I., Zoghbi H.Y.: X-chromosome inactivation patterns are unbalanced and affect the phenotypic outcome in a mouse model of rett syndrome. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 511-520.
- [48] Scala E., Longo I., Ottimo F. et al.: MECP2 deletions and genotype-phenotype correlation in Rett syndrome. *Am J Med Genet A* 2007; 143: 2775-2784.
- [49] Takahashi S., Ohinata J., Makita Y., et al.: Skewed X chromosome inactivation failed to explain the normal phenotype of a carrier female with MECP2 mutation resulting in Rett syndrome. *Clin Genet* 2008; 73: 257-261.
- [50] Xinhua B., Shengling J., Fuying S. et al.: X chromosome inactivation in Rett syndrome and its correlations with MECP2 mutations and phenotype. *J Child Neurol* 2008; 23: 22-25.
- [51] Mari F., Azimonti S., Bertani I. et al.: CDKL5 belongs to the same molecular pathway of MeCP2 and it is responsible for the early-onset seizure variant of Rett syndrome. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 1935-1946.
- [52] Bertani I., Rusconi L., Bolognese F. et al.: Functional consequences of mutations in CDKL5, an X linked gene involved in infantile spasms and mental retardation. *J Biol Chem* 2006; 281: 32048-32056.
- [53] Weaving L.S., Christodoulou J., Williamson S.L. et al.: Mutations of CDKL5 cause a severe neurodevelopmental disorder with infantile spasms and mental retardation. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 1079-1093.
- [54] Tao J., Van Esch H., Hagedorn-Greiwie M. et al.: Mutations in the X-linked cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5/STK9) gene are associated with severe neurodevelopmental retardation. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 1149-1154.
- [55] Shoichet S.A., Kunde S.A., Viertel P. et al.: Haploinsufficiency of novel FOXG1B variants in a patient with severe mental retardation brain malformations and microcephaly. *Hum Genet* 2005; 117: 536-544.
- [56] Ariani F., Hayek G., Rondinella D. et al.: FOXG1 is responsible for the congenital variant of Rett syndrome. *Am J Hum Genet* 2008; 83: 89-93.
- [57] Zweier M., Gregor A., Zweier C. et al.: Mutations in MEF2C from the 5q14.3q15 microdeletion syndrome region are a frequent cause of severe mental retardation and diminish MECP2 and CDKL5 expression. *Hum Mutat* 2010; 31: 722-733.
- [58] Borg I., Freude K., Kübart S. et al.: Disruption of Netrin G1 by a balanced chromosome translocation in a girl with Rett syndrome. *Eur J Hum Genet* 2005; 13: 921-927.
- [59] Archer H.L., Evans J.C., Millar D.S. et al.: NTNG1 mutations are a rare cause of Rett syndrome. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 691-694.

- [60] Chahrouh M., Zoghbi H.Y.: The story of Rett syndrome: from clinic to neurobiology. *Neuron* 2007; 56 (3): 422-437.
- [61] Chahrouh M., Jung S.Y., Shaw C. et al.: MeCP2, a key contributor to neurological disease activates and represses transcription. *Science* 2008; 320 (5880): 1224-1229.
- [62] Chen W.G., Chang Q., Lin Y. et al.: Derepression of BDNF transcription involves calcium-dependent phosphorylation of MeCP2. *Science* 2003; 302: 885-889.
- [63] Zhou Z., Hong E.J., Cohen S. et al.: Brain-specific phosphorylation of MeCP2 regulates activity-dependent Bdnf transcription, dendritic growth, and spine maturation. *Neuron* 2006; 52 (2): 255-269.
- [64] Flavell S.W., Greenberg M.E.: Signaling mechanisms linking neuronal activity to gene expression and plasticity of the nervous system. *Annu Rev Neurosci* 2008; 31: 563-590.
- [65] Smrt R.D., Eaves-Egenes J., Barkho B.Z. et al.: Mecp2 deficiency leads to delayed maturation and altered gene expression in hippocampal neurons. *Neurobiol Dis* 2007; 27: 77-89.
- [66] Asaka Y., Jugloff D.G., Zhang L. et al.: Hippocampal synaptic plasticity is impaired in the Mecp2-null mouse model of Rett syndrome. *Neurobiol Dis* 2006; 21: 217-227.
- [67] Belichenko P.V., Dahlstrom A.: Studies on the 3-dimensional architecture of dendritic spines and varicosities in human cortex by confocal laser scanning microscopy and Lucifer yellow microinjections. *J Neurosci Methods* 1995; 57: 55-61.
- [68] Armstrong D.D.: Neuropathology of Rett syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8: 72-76.
- [69] Kishi N., Macklis J.D.: MECP2 is progressively expressed in postmigratory neurons and is involved in neuronal maturation rather than cell fate decisions. *Mol Cell Neurosci* 2004; 27: 306-321.
- [70] Kline D.D., Ogier M., Kunze D.L. et al.: Exogenous brain-derived neurotrophic factor rescues synaptic dysfunction in Mecp2-null mice. *J Neuroscience* 2010; 30 (15): 5303-5310.
- [71] Tropea D., Giacometti E., Wilson N.R. et al.: Partial reversal of Rett Syndrome-like symptoms in MeCP2 mutant mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106 (6): 2029-2034.
- [72] Marcus C.L., Carroll J.L., McColley S.A. et al.: Polysomnographic characteristics of patients with Rett syndrome. *J Pediatr* 1994; 125: 218-224.
- [73] Julu P.O., Kerr A.M., Apartopoulos F. et al.: Characterisation of breathing and associated central autonomic dysfunction in the Rett disorder. *Arch Dis Child* 2001; 85: 29-37.
- [74] Stettner G.M., Huppke P., Brendel C. et al.: Breathing dysfunctions associated with impaired control of postinspiratory activity in Mecp2_y knockout mice. *J Physiol* 2007; 579: 863-876.
- [75] Viemari J.C., Roux J.C., Tryba A.K. et al.: Mecp2 deficiency disrupts norepinephrine and respiratory systems in mice. *J Neurosci* 2005; 25: 11521-11530.
- [76] Chang Q., Khare G., Dani V. et al.: The disease progression of Mecp2 mutant mice is affected by the level of BDNF expression. *Neuron* 2006; 49: 341-348.
- [77] Wang H., Chan S.A., Ogier M. et al.: Dysregulation of brain-derived neurotrophic factor expression and neurosecretory function in Mecp2 null mice. *J Neurosci* 2006; 26: 10911-10915.
- [78] Katz D.M.: Regulation of respiratory neuron development by neurotrophic and transcriptional signaling mechanisms. *Respir Physiol Neurobiol* 2005; 149: 99-109.
- [79] Baker-Herman T.L., Fuller D.D., Bavis R.W. et al.: BDNF is necessary and sufficient for spinal respiratory plasticity following intermittent hypoxia. *Nat Neurosci* 2004; 7: 48-55.
- [80] Wilkerson J.E., Mitchell G.S.: Daily intermittent hypoxia augments spinal BDNF levels, ERK phosphorylation and respiratory long-term facilitation. *Exp Neurol* 2009; 217 (1): 116-123.
- [81] De Felice C., Ciccoli L., Leoncini S. et al.: Systemic oxidative stress in classic Rett syndrome. *Free Radic Biol Med* 2009; 47 (4): 440-448.
- [82] Ogier M., Wang H., Hong E. et al.: Brain-Derived Neurotrophic Factor Expression and Respiratory Function Improve after Ampakine Treatment in a Mouse Model of Rett Syndrome. *J Neurosci* 2007; 27 (40): 10912-10917.
- [83] Lauterborn J.C., Lynch G., Vanderklis P. et al.: Positive modulation of AMPA receptors increases neurotrophin expression by hippocampal and cortical neurons. *J Neurosci* 2000; 20: 8-21.
- [84] Lauterborn J.C., Truong G.S., Baudry M. et al.: Chronic elevation of brain-derived neurotrophic factor by ampakines. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 307: 297-305.
- [85] Rex C.S., Lauterborn J.C., Lin C.Y. et al.: Restoration of long-term potentiation in middle-aged hippocampus after induction of brain-derived neurotrophic factor. *J Neurophysiol* 2006; 96: 677-685.
- [86] Wezenberg E., Jan Verkes R., Ruigt G.S. et al.: Acute effects of the ampakine farampator on memory and information processing in healthy elderly volunteers. *Neuropsychopharmacology* 2006; 32: 1272-1283.
- [87] Balkowiec A., Kunze D.L., Katz D.M.: Brain-derived neurotrophic factor acutely inhibits AMPA-mediated currents in developing sensory relay neurons. *J Neurosci* 2000; 20: 1904-1911.
- [88] Roux J.C., Dura E., Moncla A. et al.: Treatment with desipramine improves breathing and survival in a mouse model for Rett syndrome. *Eur J Neurosci* 2007; 25 (7): 1915-1919.
- [89] Zanella S., Mebarek S., Lajard A.M. et al.: Oral treatment with desipramine improves breathing and life span in Rett syndrome mouse model. *Respir Physiol Neurobiol* 2008; 160 (1): 116-121.
- [90] Kerr A.M.: A review of the respiratory disorder in the Rett syndrome. *Brain Dev* 1992; 14: 43-45.
- [91] Woodyatt G.C., Murdoch B.E.: The effect of the presentation of visual and auditory stimuli on the breathing patterns of two girls with Rett syndrome. *Intellect Disabil Res* 1996; 40: 252-259.
- [92] Nuber U.A., Kriaucionis S., Roloff T.C. et al.: Up-regulation of glucocorticoid-regulated genes in a mouse model of Rett syndrome. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 2247-2256.
- [93] McGill B.E., Bundle S.F., Yaylaoglu M.B. et al.: Enhanced anxiety and stress-induced corticosterone release are associated with increased Crh expression in a mouse model of Rett syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 18267-18272.
- [94] Fyffe S.L., Neul J.L., Samaco R.C. et al.: Deletion of Mecp2 in Sim1-expressing neurons reveals a critical role for MeCP2 in feeding behavior aggression and the response to stress. *Neuron* 2008; 59 (6): 947-958.
- [95] Deng V., Matagne V., Banine F. et al.: FXYP1 is an MeCP2 target gene overexpressed in the brains of Rett syndrome patients and Mecp2-null mice. *Hum Mol Genet* 2007; 16 (6): 640-650.
- [96] Horike S., Cai S., Miyano M. et al.: Loss of silent-chromatin looping and impaired imprinting of DLX5 in Rett syndrome. *Nat Genet* 2005; 37: 31-40.
- [97] Itoh M., Ide S., Takashima S. et al.: Methyl CpG-binding protein 2 (a mutation of which causes Rett syndrome) directly regulates insulin-like growth factor binding protein 3 in mouse and human brains. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007; 66 (2): 117-123.
- [98] Kriaucionis S., Paterson A., Curtis J. et al.: Gene expression analysis exposes mitochondrial abnormalities in a mouse model of Rett syndrome. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 5033-5042.
- [99] Martinowich K., Hattori D., Wu H. et al.: DNA methylation-related chromatin remodeling in activity-dependent Bdnf gene regulation. *Science* 2003; 302: 890-893.
- [100] Nomura T., Kimura M., Horii T. et al.: MeCP2-dependent repression of an imprinted miR-184 released by depolarization. *Hum Mol Genet* 2008; 17 (8): 1192-1199.
- [101] Peddada S., Yasui D.H., LaSalle J.M.: Inhibitors of differentiation (ID1, ID2, ID3 and ID4) genes are neuronal targets of MeCP2 that are elevated in Rett syndrome. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 2003-2014.
- [102] Samaco R.C., Nagarajan R.P., Braunschweig D. et al.: Multiple pathways regulate MeCP2 expression in normal brain development and exhibit defects in autism-spectrum disorders. *Hum Mol Genet* 2004; 13(6): 629-639.

- [103] Li H., Radford J.C., Ragusa M.J. et al.: Transcription factor MEF2C influences neural stem/progenitor cell differentiation and maturation in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A 2008; 105 (27): 9397-9402.

Podziękowania

Praca została wykonana w ramach pracy statutowej nr 3-06925 Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z uwzględnieniem prośby rodziców skupionych w Ogólnopolskim Stowarzyszeniu Pomocy Osobom z Zespołem Retta.

Adres do korespondencji:

Alina T. Midro, Zakład Genetyki Klinicznej Uniwersytetu Medycznego, 15-089 Białystok, ul. Waszyngtona 13, e-mail: midro@umwb.edu.pl