



PROYECTO SYNGAP1 ESPAÑA

Aspectos clínicos encefalopatía pr SYNGAP1 y propuestas terapéuticas

17 de noviembre de 2022

Coordinadores

- Àngels García-Cazorla, MD, PhD
- Àlex Bayés, PhD

Investigadores clínicas:

- Juliana Ribeiro, MD
- Oscar Sans Capdevila, MD

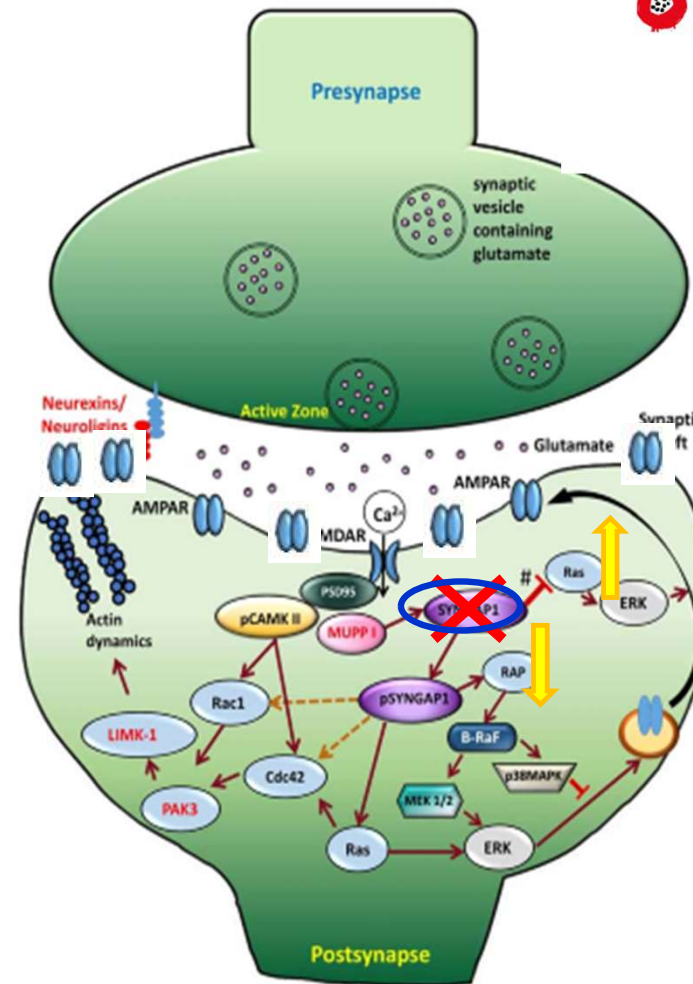
Equipo de trabajo:

- Asociación Española SYNGAP1
- Equipo Share4Rare
- Neuropediatras/neurólogos de toda a España

Introducción

¿Lo que es la proteína SynGAP1?

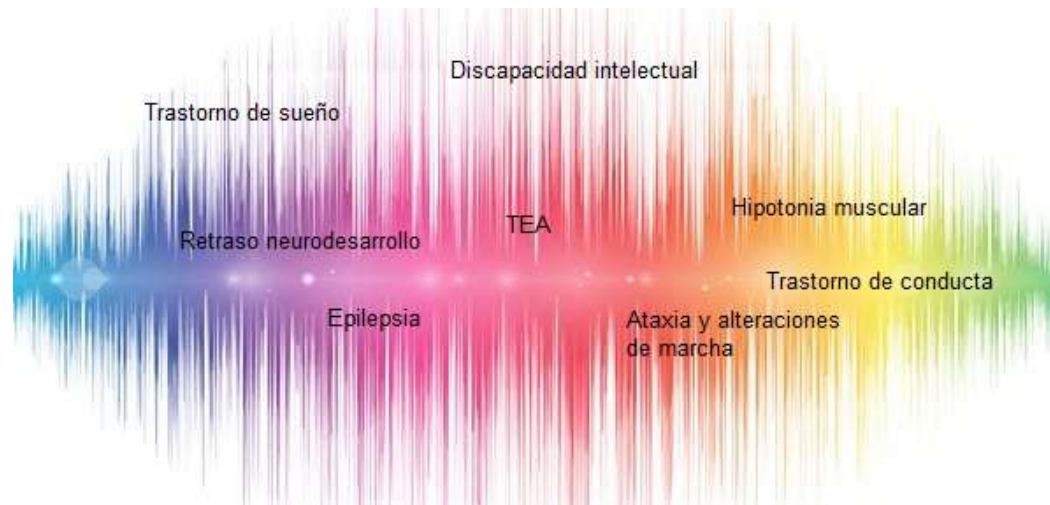
- Es una proteína muy abundante en la densidad postsináptica de neuronas glutamatérgicas
- Expresada en áreas específicas del sistema nervioso central que incluyen hipocampo, corteza cerebral, bulbo olfatorio, cuerpo estriado y cerebelo (Chen et al. 1998).



Jeyabalan, Nallathambi, and James P. Clement., 2016

Introducción

- Importancia de la encefalopatía por SYNGAP1
- ✓ Mutaciones en *SYNGAP1* producen un amplio espectro clínico dentro del continuum de las sinaptopatías.



- ✓ Mutaciones en *SYNGAP1* se estima que puede representar cerca de 1 % o más de todos los casos de discapacidad intelectual no sindrómica (NSID) en el mundo (Hamdan et al., 2009);

Proyecto

- **Relevancia**

- ✓ Se conoce poco sobre la historia natural de esa enfermedad;
- ✓ La fisiopatología y posibles tratamientos que regulen la señalización glutamatérgica y densidad post-sináptica son aún un campo poco conocido.

- **Objetivos**

1. Creación de registro nacional de pacientes SYNGAP1 para realización de historia natural;
2. Estudiar el patrón de sueño de esta población ;
3. Encontrar marcadores (EEG, bioquímicos, RNM) robustos para la encefalopatía SYNGAP1;
4. Proponer estudios clínicos farmacológicos y no farmacológicos que puedan mejorar los aspectos cognitivos y de conducta de los individuos afectados;
5. Proponer estudios básicos para entender mejor la fisiopatología a nivel molecular de esta enfermedad.

Proyecto

- **Población de estudio**

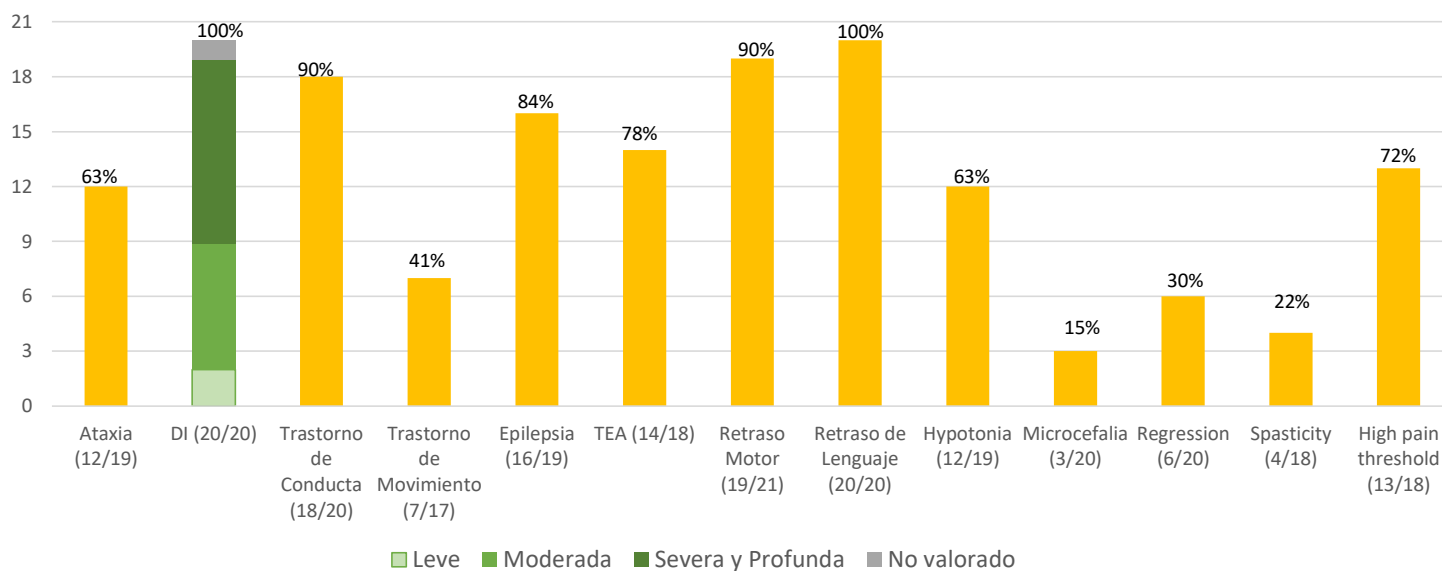
Pacientes de toda España diagnosticados con pérdida de función de la proteína SynGAP1.

- **Metodología**

- ✓ El proyecto será coordinado por el HSJD y por el IIB Sant Pau, y contará con la colaboración de varios hospitales de España;
- ✓ La recolección de la información de los pacientes a través de la plataforma Share4Rare;
- ✓ **Cuestionarios** destinados a **padres, maestros** y los **médicos referentes**;
- ✓ Realización de polisomnografía, analítica de sangre y orina, valoración neuropsicológica (práctica clínica en los hospitales de referencia de cada paciente);
- ✓ Muestras de sangre y orina serán enviadas al biorepositorio del HSJD para análisis de metabolitos de melatonina (hormona relacionada al sueño);

Resultados preliminares: clínica

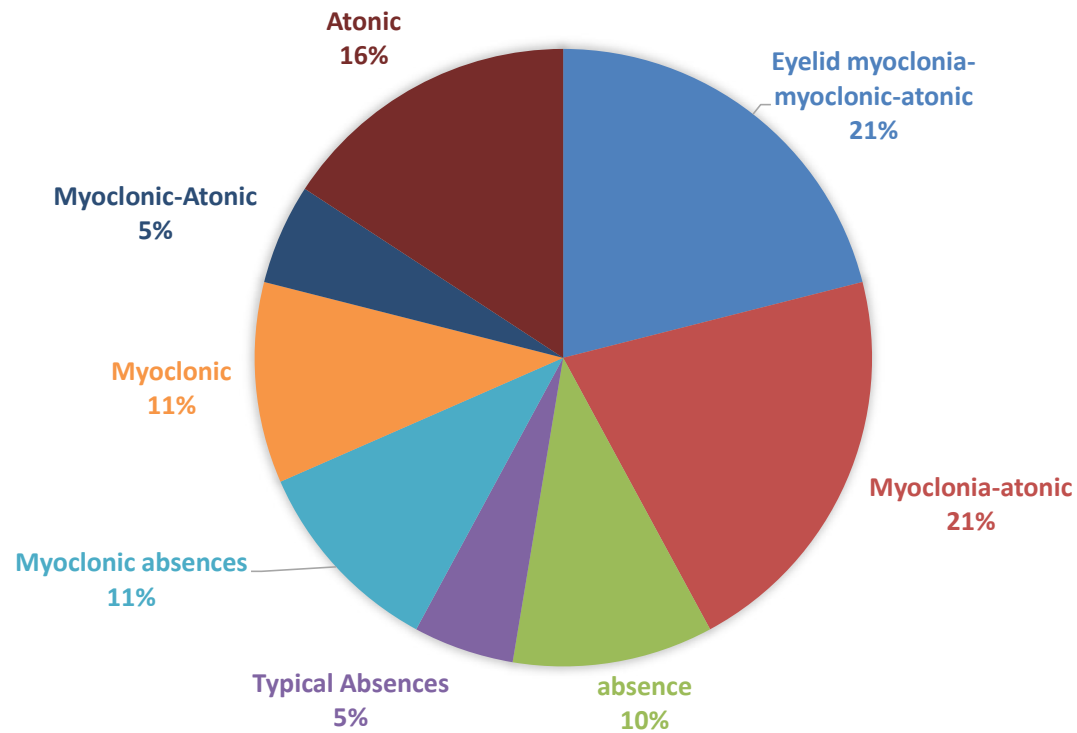
Espectro clínico



DI: Discapacidad intelectual; TEA: Trastorno del espectro autista

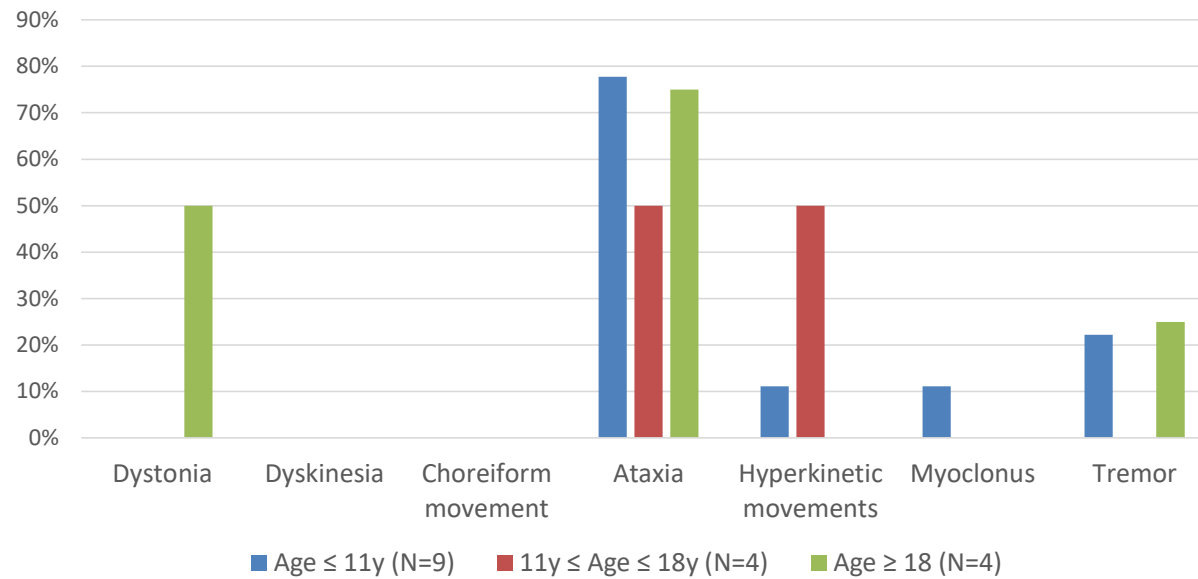
Resultados preliminares: clínica

- **Epilepsia**



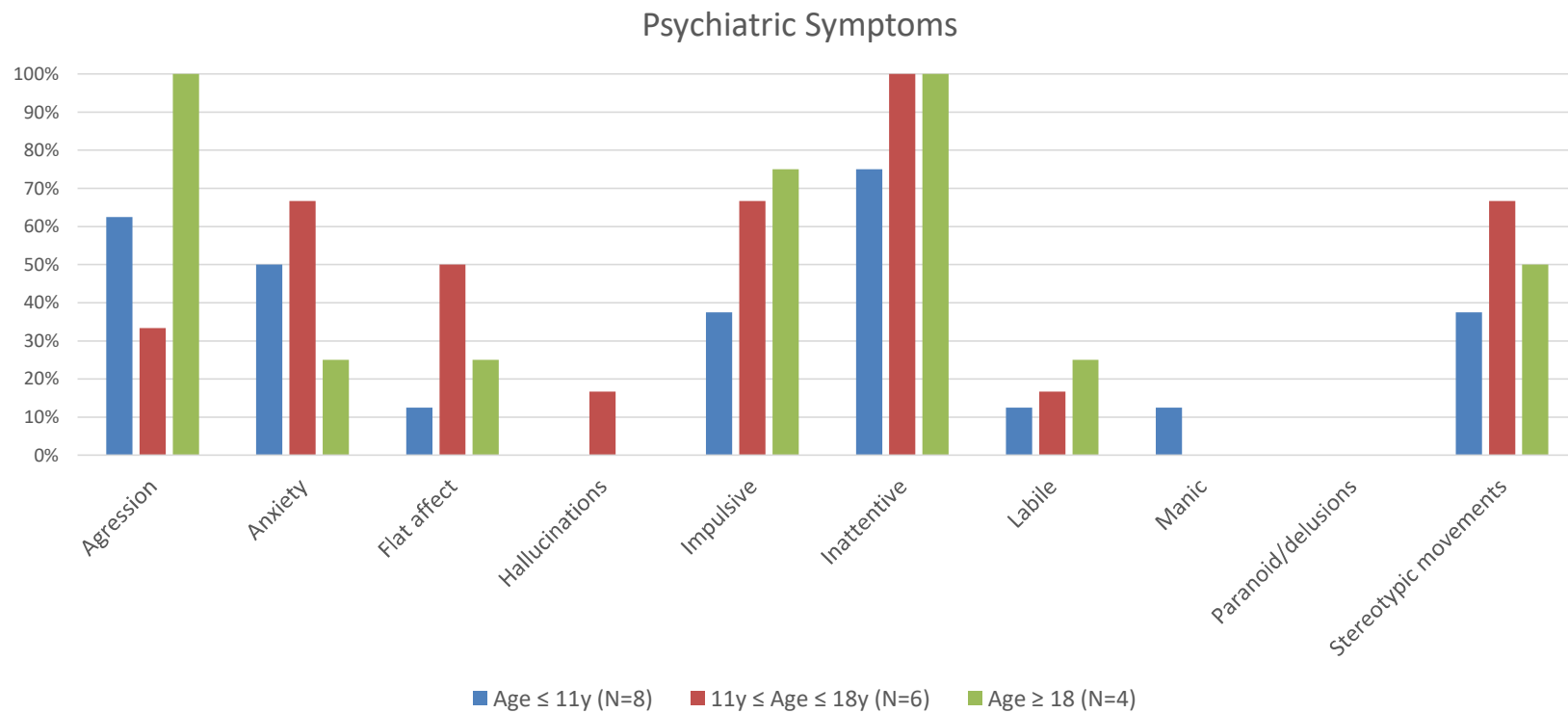
Resultados preliminares: clínica

- **Trastorno de movimiento**



Resultados preliminares: clínica

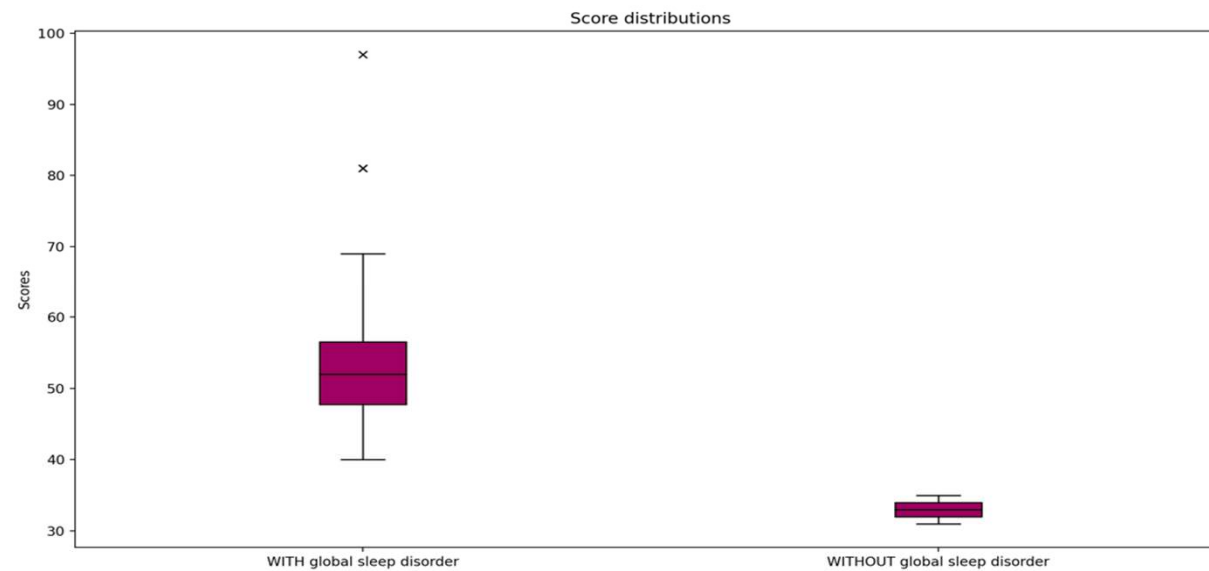
- **Conducta**



Resultados preliminares: clínica

- Sueño

Global sleep disorder in the SYNGAP1 patients (N=25)



With global sleep disorder, N=20/25; without global sleep disorder 5/25

Resultados preliminares: clínica

- Sueño

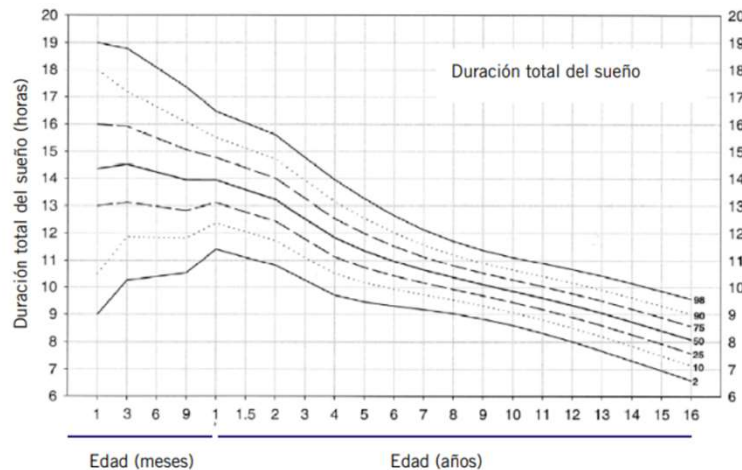


Figura 1. Percentiles de duración del sueño en 24 horas desde la infancia a la adolescencia. Modificado de: Iglowstein I, et al. Pediatrics, 2003.

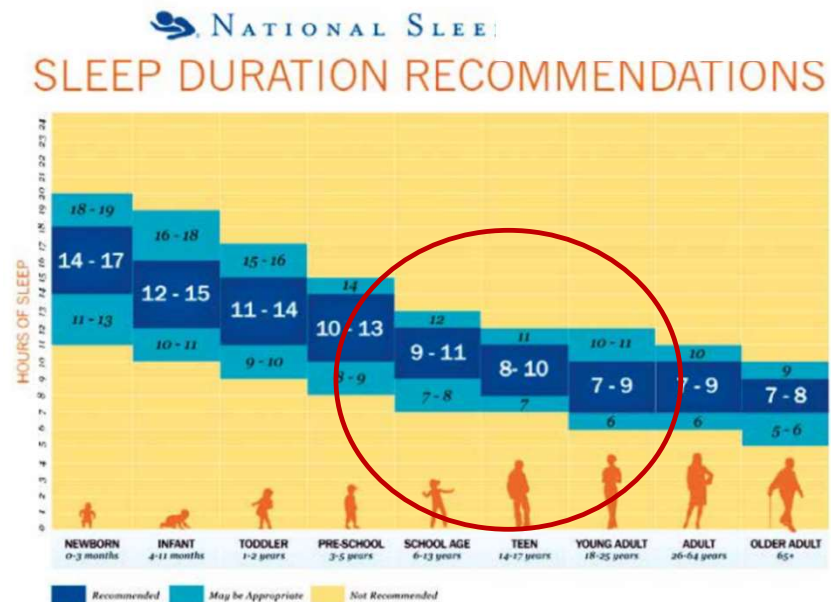


Figura 2. Percentiles de horas de sueño según edad del paciente.

(Rodríguez, M. Pla, et al., 2018)

Horas de sueño

- 9 de 25 pacientes (36%) duermen **menos de 8 horas por noche** [edad media: 12,1 años intervalo: 5-22 años].

Resultados preliminares: clínica

	SYNGAP1 subjects (%)	Health children (ICSD-3)*
Sleep initiation and maintenance problems	15/25 (60%)	20-30%
Sleep initiation problems	10/25 (40%)	
Respiratory problems	6/25 (24%)	2-3%
Arousal disorders	1/25 (4%)	25%
Disturbances of wake/sleep transit	16/25 (64%)	7%
Excessive sleepiness	12/25 (48%)	0,01-0,20%
Sleep hyperhidrosis	7/25 (28%)	

N=20/25. *The prevalence of sleep disorders in health children is according to the American Academy of Sleep Medicine (CSD-3). Adapted from Nunes & Bruni, 2015.

Alteraciones del ciclo de vigilia / sueño

- Piernas inquietas, movimientos de la cabeza
- Escenas de sueño
- Movimientos constantes durante la noche
- Bruxismo
- Somniloquía

Trastornos de arousal

Parasomnias del sueño no REM

- Despertares confusionales
- Terrores nocturnos
- Sonambulismo

Propuestas de tratamientos dirigidos

Estatinas

Representan una clase de medicamentos ampliamente prescritos para tratar de **manera eficaz la disminución del colesterol plasmático en la dislipidemia.**

Las estatinas también tienen efectos antiinflamatorios, vasculoprotectores y antioxidantes.

Además, tienen efectos “pleiotrópicos” que conduce a la regulación a la baja de la vía de señalización Ras-Raf-MEK-ERK, y con eso una modulación negativa de los receptores AMPA.

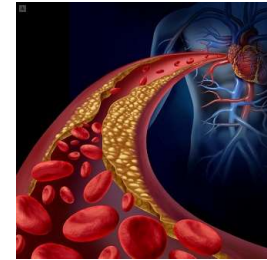
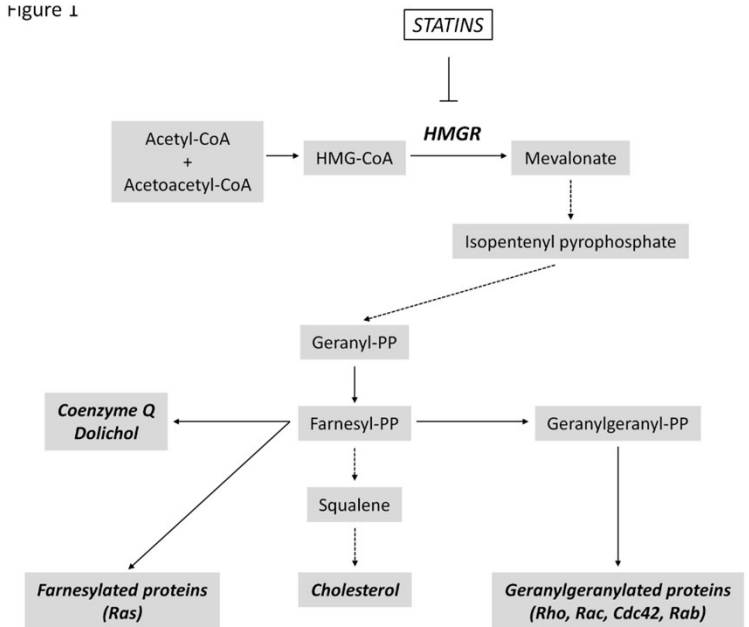


Figure 1



Propuestas de tratamientos dirigidos

Estatinas

Efectos adversos

En la mayoría de los casos los efectos adversos han sido leves y de corta duración. Han demostrado ser seguras, bien toleradas y eficaces en niños.

Más frecuentes: trastornos gastrointestinales: estreñimiento, indigestión.

Efectos adversos poco frecuentes o raros: picor, visión borrosa, mareo, irritabilidad, dolor de cabeza, trastorno de sueño, sensación de hormigueo, debilidad muscular (miopatía), cansancio, dolor muscular, aumento de enzimas musculares, aumento de proteínas en orina (dosis alta de rosuvastatina)

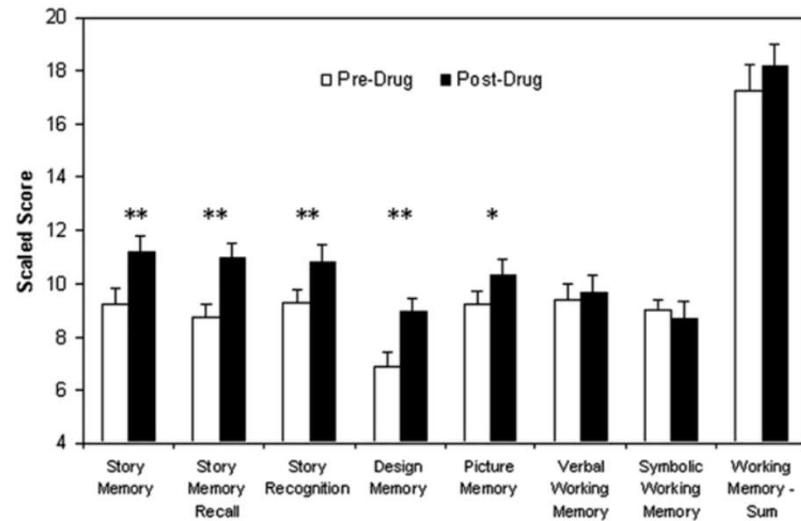
En los niños se ha dado mayor incidencia de elevaciones de CPK y síntomas musculares tras el ejercicio que en adultos.



Propuestas de tratamientos dirigidos

Neurofibromatosis tipo I

Trastorno causado por una mutación en el gen que regula negativamente a Ras. Presenta manifestaciones cutáneas, neurológicas, esqueléticas y neoplásicas.

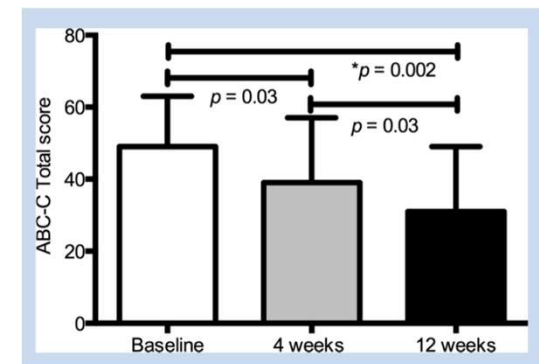


22 niños (13 +/- 2,4 años)

Acosta, Maria T et al. "Lovastatin as treatment for neurocognitive deficits in neurofibromatosis type 1: phase I study." *Pediatric neurology* vol. 45,4 (2011): 241-5. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2011.06.016

Síndrome de X frágil (FXS)

Causa hereditaria más común de discapacidad intelectual (DI). Parece haber un aumento de los receptores de glutamato y aumento de la vía ERK.



15 individuos, 13 hombres (6-31 años)

Çaku, Artuela et al. "Effect of lovastatin on behavior in children and adults with fragile X syndrome: an open-label study." *American journal of medical genetics. Part A* vol. 164A,11 (2014): 2834-42. doi:10.1002/ajmg.a.36750

Propuestas de tratamientos dirigidos

SYNGAP1

Hombre de 32 años con TEA, DI moderado e irritabilidad relacionada con una insistencia obsesiva ansiosa en la igualdad e hipersensibilidad sensorial.

TABLE 1. RESPONSE TO LOVASTATIN

Months from baseline	Lovastatin (mg/day)	ABC-C total	RBS-R total	SRS-2 total t-score
0	0	34	30	81
3	20	26	22	69
4	40	35	24	66
19 ^a	0	30	28	71
21	20	25	13	62
26	20	10	18	63
28	20	9	10	58

^aLovastatin was stopped after 4-month rating on 40 mg lovastatin and restarted at 20 mg after the 19-month rating.

ABC-C, Aberrant Behavior Checklist-Community; RBS-R, Repetitive Behaviors Scale-Revised; SRS-2, Social Reciprocity Scale, Revision 2.

SYNGAP1

Paciente mujer de 20 años con epilepsia asociada a SYNGAP1.

Parece ayudar en el control de la epilepsia, con disminución del número de crisis y del trazado del EEG.

Propuestas de tratamientos dirigidos

Importante destacar.... Efecto a largo plazo?



El cerebro constituye el 2% del peso corporal, pero contiene alrededor del 25% del colesterol total del cuerpo.

Estudios indican una disminución del colesterol en el hipocampo de los ratones que reciben tratamientos crónicos con simvastatina.

Dichos efectos son transitorios. La interrupción del fármaco puede restaurar el nivel de colesterol del hipocampo y la plasticidad sináptica y la función de la memoria.

Propuesta de uso compasivo lovastatina HSJD corto–medio plazo

El Consejo Asesor de Medicamentos en Situaciones Especiales (CAMSE) del HSJD ha aprobado el tratamiento como uso compasivo de lovastatina para niños SYNGAP1.

Se empezará con una dosis baja con escalada progresiva a cada tres meses hasta la dosis final de 20mg/día. Se aumentará la dosis de la medicación siempre y cuando no haya ningún efecto adverso con la dosis previa.

Se hará analítica con función renal, hepática y enzimas musculares a cada tres meses, y se pasarán cuestionarios de sueño, conducta y estrés paterno a cada tres meses (Bruni, ABC-community, CBCL, Vineland y Parenting Stress Index)

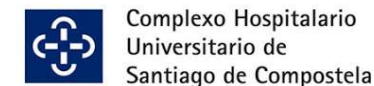


Gracias!!

Contacto:

Juliana Ribeiro:

jribeiroconstante@gmail.com



Asociación Española SYNGAP1, Rafael Camino, Laura Plans, Antonio González, Rosario Cazorla, María Teresa Ferrando, Mar O'Callaghan, Salvador Albáñez, Aranzazu Hernandez, Itxaso Martí, Jaume Campistol, Alberto Fernández, Laura Cuesta, Fernando Francisco Martínez Calvo, Javier Lopez Pisón, José Luis Peña Segura, Amparo López Lafuente, Patricia Fuentes Pita, Carlos Valera, García Peñas, Joaquín A. Ramos, Lourdes Ceán Cabrera, Fernando Paredes, Ana Camacho Salas, Alfons Macaya, Julia Sala, Victor Soto, Meritxell Tomas, Mercè Casadesús, Ana Pareja, Amaia Lasas, Federico Iglesias, Judith Armstrong, Anna Cueto, Alejandra Darling, Cristina Jou, Roser Colomé, Rafael Artuch, Oscar Sans, Juliana Ribeiro, Equipo Share4Rare, Àlex Bayés, Àngels García-Cazorla



Hospital Universitario Reina Sofía

