

Retraso mental de origen genético. Presentación de la Red GIRMOGEN

M.I. Tejada

GENETIC MENTAL RETARDATION. PRESENTATION OF THE GIRMOGEN NETWORK

Summary. Introduction. *Mental retardation is the most frequent disability and is already quite apparent in infancy. The World Health Organisation (WHO) estimates that it affects approximately 3% of the population in industrialised countries. Among the aetiologies that cause mental retardation it would appear that 30% have a genetic origin, although in recent years the progress made in molecular genetics in relation to new mutations and new genes that can account for mental retardation advances at an incredible pace. It is for this reason that, three years ago, a group of clinicians and researchers, most of whom were working in Spain on fragile X syndrome (the most prevalent of the hereditary causes of mental retardation), decided to set up the GIRMOGEN (Genetic Mental Retardation Research Group). Most of us had noticed how many of the clinical cases that we dealt with went undiagnosed and that the exact prevalence of this disability in Spain was not known either.* Development. *GIRMOGEN was funded by the Carlos III Health Institute and is made up of eight groups; a ninth group is responsible for coordinating the work. Its members are all involved in clinical studies or research into mental retardation with a genetic origin, and belong to 15 hospitals and to five universities from a total of 11 different autonomous communities in Spain. Some of its aims include gathering all the data on patients and families in a common database for epidemiological and prevalence studies; distributing genes to be studied in order to search for mutations; creating generally approved work protocols, and training professionals in this field.* Conclusions. *In this supplement, which is the result of a training course, we report all the findings we have obtained in these three years of work. [REV NEUROL 2006; 42 (Supl 1): S1-6]*

Key words. *Fragile X syndrome. Mental retardation. Molecular diagnoses. X-linked mental retardation.*

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El retraso mental (RM) es, en nuestra sociedad, la discapacidad más frecuente, y se pone en evidencia desde la infancia. Se habla de RM cuando el coeficiente de inteligencia (CI) es inferior a 70, tras medirse éste de forma segura y válida, según la American Association of Mental Retardation [1], algo que no es posible en niños menores de 3 o incluso de 5 años. Para estos casos se habla hoy día de retraso global del desarrollo (RGD) [2]. La prevalencia precisa del RM y/o del RGD no se conoce exactamente, pero la OMS estima que en las poblaciones industrializadas afecta aproximadamente al 3% de la población [3]. De una forma esquemática se clasifica en leve (entre 50 y 70 de CI) y grave (inferior a 50); este último incluye el RM moderado (entre 35 y 50), el grave (entre 20 y 35) y el profundo (por debajo de 20) [3]. La prevalencia del RM grave es muy inferior a la del leve (0,4% frente al 2,5-3%), pero sus causas parecen estar mucho mejor definidas. En el RM leve, los condicionantes familiares, socioculturales y biomédicos resultan mucho más frecuentes.

Aceptado: 22.11.05.

Laboratorio de Genética Molecular. Hospital de Cruces. Baracaldo, Vizcaya, España.

Correspondencia: Dra. M.^a Isabel Tejada. Laboratorio de Genética Molecular. Hospital de Cruces. Plaza de Cruces, s/n. E-48903 Baracaldo (Vizcaya). E-mail: itejada@hcr.u.osakidetza.net

Agradecimientos. A las becarias, investigadoras y técnicos de laboratorio que han trabajado conmigo en el campo del retraso mental genético; a las personas que integran los grupos de GIRMOGEN; a quienes envían a sus pacientes para estudio y profundizan en la descripción de cada caso (neuropediatras, genetistas clínicos, psiquiatras infantiles...), y a los pacientes y sus familias, que otorgan su consentimiento informado para poder estudiar y publicar sus casos.

Trabajo realizado gracias a la financiación del ISCIII a la Red G03/098 (GIRMOGEN).

© 2006, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Entre las causas que originan el RM, un 30% parece ser de origen genético (cromosómico, monogénico y multifactorial) y un 15% de origen ambiental (como la asfixia neonatal y las infecciones). El resto de casos (más del 50%) presenta una etiología desconocida [4] aunque el proyecto Genoma Humano, recientemente concluido, aporta información con extrema rapidez sobre nuevas mutaciones en genes responsables de la aparición de esta discapacidad. Y no dudamos de que así se seguirá; la formación, maduración y funcionamiento del cerebro son procesos largos y de enorme complejidad, por lo que son muchos los factores que interfieren en ese desarrollo. Nos espera en breve plazo un futuro prometedor en este campo.

Por esta razón, hace tres años un grupo de profesionales clínicos e investigadores, que trabajábamos mayoritariamente en el síndrome X frágil (SXF) (el más prevalente de los de RM) propusimos la creación de GIRMOGEN. La mayoría de nosotros habíamos constatado que muchos de los casos clínicos que llegaban a nuestras manos quedaban sin diagnóstico, así como desconocíamos la prevalencia exacta de esta discapacidad en España, incluso la del propio SXF. Por ello nos propusimos trabajar en equipo, juntamos todos nuestros datos en una base común, nos repartimos los genes a estudio y creamos protocolos consensuados de trabajo. De esta forma, GIRMOGEN cumplía además como red con todas las premisas que había planteado el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) en la convocatoria que sacó en el año 2002 para crear redes temáticas de investigación cooperativa en sanidad, entre ellas las de la investigación translacional, que lleva la investigación directamente del investigador al clínico y al paciente.

Acudimos a dicha convocatoria y nos fue favorable; así se creó la Red de Grupos (G03/098) de Estudio Cooperativo en Retraso Mental de Origen Genético (GIRMOGEN) en febrero del año 2003. Tal y como solicitamos, GIRMOGEN está formada por ocho grupos; un noveno (grupo 1) se encarga de la coordinación y está formado por los ocho investigadores principales (IP)

de cada grupo. Sus miembros están todos implicados en estudios clínicos o de investigación sobre el RM de origen genético, y pertenecen a 15 hospitales y a cinco universidades de un total de 11 comunidades autónomas, según la siguiente relación (Figura):

– *Grupo 1:* grupo coordinador de la red, con sede en el Hospital de Cruces (Baracaldo, Vizcaya). Coordinadora: Dra. M.^a Isabel Tejada (coordinadora de GIRMOGEN).

– *Grupo 2 o grupo Norte:* constituido por ocho hospitales (Cruces, Basurto, Donostia, Txagorritxu, Central de Asturias, Virgen del Camino, Valdecilla y San Millán) y con sede en el Hospital de Cruces (Baracaldo, Vizcaya). Coordinadora: Dra. M.^a Isabel Tejada.

– *Grupo 3:* grupo del IDIBAPS y Hospital Clinic de Barcelona. Coordinadora: Dra. Montserrat Milá.

– *Grupo 4:* grupo del Hospital La Fe y de la Universidad de Valencia. Coordinador: Dr. Francisco Martínez.

– *Grupo 5:* grupo de la Corporación Sanitaria Parc Taulí de Sabadell y de la Universidad Autónoma de Barcelona. Coordinadora: Dra. Miriam Guitart.

– *Grupo 6:* grupo de la Universidad de Zaragoza y de los Hospitales Miguel Servet y Lozano Blesa. Coordinador: Dr. Feliciano Ramos.

– *Grupo 7:* grupo del Centro de Bioquímica y Genética Clínica de Murcia. Coordinador: Dr. Guillermo Glóver.

– *Grupo 8:* grupo de la Universidad de Valladolid. Coordinadora: Dra. Isabel Fernández.

– *Grupo 9:* grupo del Hospital y Fundación Carlos Haya de Málaga. Coordinadora: Dra. Yolanda de Diego.

Como objetivo estratégico general nos marcamos el ‘integrar la investigación clínica, molecular y epidemiológica que se realiza en España en el campo del retraso mental de origen genético (RMOG), para optimizar los recursos, desarrollar una investigación puntera y de más calidad acorde con estándares europeos, y convertir todo ello en aplicaciones innovadoras para la asistencia clínica, el consejo genético y la prevención del retraso mental con la mayor rapidez y difusión nacional posible’.

Y como objetivos específicos, dentro del objetivo estratégico global, se plantearon:

- La constitución de la red temática y su seguimiento, así como la ampliación a todo el territorio español.
- El establecimiento de protocolos comunes y normalizados de trabajo.
- La realización de una base de datos para llevar a cabo un registro nacional de pacientes y familias españolas con RMOG.

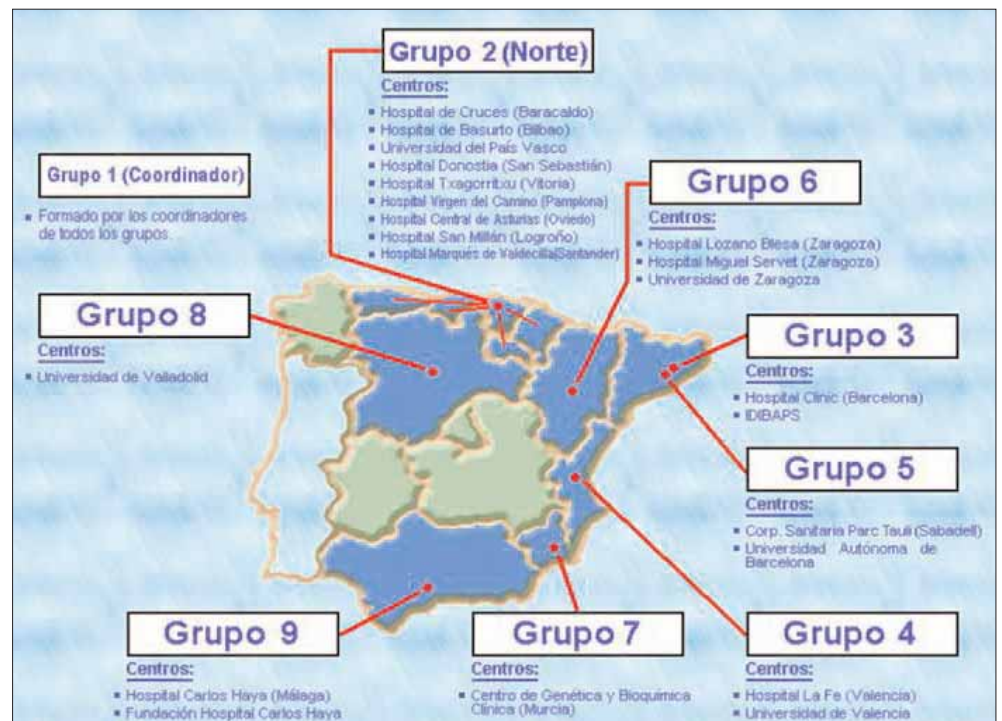


Figura. Mapa de España en donde se indican los diversos grupos de la red con sus centros correspondientes y las comunidades autónomas que se cubren.

- La clasificación etiológica de los pacientes con RMOG.
- La estimación de la prevalencia de diversos tipos de retraso mental sindrómico y no sindrómico en España.
- Para el SXF, por ser el más prevalente, se propuso su estudio integral.
- La investigación de otros síndromes que producen RM y de nuevos genes que pueden originar el RM no sindrómico.
- Organizar un programa de formación.

En el marco de este programa de formación se ha organizado el I Curso de Retraso Mental de Origen Genético, cuyas ponencias aparecen en este suplemento monográfico sobre el tema. Esta primera ponencia introduce todas ellas y revisa de una forma muy general los principales temas dentro de este campo.

RETRASO MENTAL DE ORIGEN GENÉTICO

En este apartado se revisan las causas genéticas que determinan el RM y el RGD, introduciendo los trabajos que aportamos desde todos los grupos de GIRMOGEN.

Causas cromosómicas que originan retraso mental

Entre un 2,9 y un 11,6% de todo el RM (media: 3,7%) tendría un origen citogenético [2]. Aquí se incluye el síndrome de Down (SD) o trisomía 21, que es la causa más frecuente, aunque ha descendido notablemente debido a la implantación del diagnóstico prenatal genético. Por la misma razón, también han descendido en general todas las anomalías cromosómicas que antes se consideraban responsables del RM en un 12% de los casos: anomalías en desequilibrio, trisomías 18 y 13, anomalías en los cromosomas sexuales, etc. En nuestra red no hemos incluido estas patologías halladas por medio de la citogenética ‘clásica’ como objeto de nuestro estudio. Sin embargo, en los últimos

años, y gracias a los espectaculares avances de la llamada citogenética molecular, como los análisis de FISH (hibridación *in situ* fluorescente), se ha visto que hay cuadros clínicos con pequeñas deleciones y más raramente duplicaciones submicroscópicas que conllevan RM, como los síndromes de Prader-Willi y de Angelman, originados en parte por una pequeña microdelección en el cromosoma 15q11-q13 [5]. Otro síndrome de este tipo es el de Williams, con microdelección en el cromosoma 7q11.23 [6]. Finalmente, se ha visto recientemente cómo pequeñas anomalías subteloméricas por reordenamientos anormales en los cromosomas pueden explicar casi el 7% de los casos con RM grave [7]. Esta línea de trabajo es muy prometedora debido al cada vez mayor conocimiento sobre la inestabilidad del genoma humano y a que precisamente en las regiones subteloméricas existe una elevada concentración de genes muy propensos a sufrir recombinación debido a la gran similitud de secuencias. Además, las investigaciones se centran no sólo en las anomalías en sí mismas, sino también en la puesta a punto de técnicas moleculares más precisas que las citogenéticas convencionales o la propia FISH. Como no podía ser menos, en diversos grupos de la red hemos iniciado estas líneas novedosas de investigación y ya se estudian las anomalías crípticas en pacientes con RM por métodos moleculares mediante las técnicas MAPH (*multiplex amplifiable probe hybridization*) y MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*) [8].

Retraso mental ligado al cromosoma X

Aproximadamente un 2,6% de los casos con RM tienen el SXF. Ésta es la discapacidad mental más frecuente en varones después del SD y nos introduce un grupo de enfermedades con RM ligado al cromosoma X (XLMR), que contribuyen al RM de causa genética en una proporción que oscila entre el 25 y el 50% del total de los casos y que se subdivide a su vez en [9]:

- *S-XLMR*, o retraso mental sindrómico ligado al cromosoma X (con características clínicas, físicas y/o neurológicas reconocibles), que incluye síndromes como el SXF [10], que es el más prevalente y por ello el nexo de unión de nuestra red. El grupo de las causas *S-XLMR* se ha hecho tan grande que, a fecha de hoy [11], se han descrito 140 trastornos de esta naturaleza, de los cuales se han clonado 66 genes y se ha efectuado la localización cromosómica de 50 familias. Entre los genes identificados se encuentra el *MECP2*, responsable del síndrome de Rett [12], que origina en las mujeres la discapacidad mental más frecuente después del SD. Curiosamente, diversos autores encontraron mutaciones en el gen *MECP2* en pacientes con RM de etiología desconocida. Por ello, en GIRMOGEN hemos abordado el estudio de este gen en pacientes con RM. Nuestros estudios no corroboran lo anteriormente citado por los autores [13], pero sí contribuimos a describir mejor el llamado síndrome de Rett atípico [14].
- *NS-XLMR*, en donde la única característica común es el RM. Últimamente, se han identificado 20 nuevos genes dentro de esta categoría, entre ellos, el gen *FMR2*, en el locus FRAXE [15]. Al poco de descubrirse este gen se describieron unas cuantas familias en varios grupos de la red –entre ellos el que propiamente dirijo [16]– en donde se segregaba la expansión anómala CCG causante de patología. Debido a ello, pensamos que probablemente esta expansión fuera más recurrente en nuestro país y nos hemos propuesto juntar todos los datos que tenemos del chequeo realizado en muchos pacientes con RM de etiología desconocida. A fecha de hoy no hemos en-

contrado nuevas familias, pero hemos descrito un estudio a fondo de las variaciones de la expansión en nuestra población, que será objeto de una pronta publicación [17].

La prevalencia del SXF, aunque en todas las series es muy alta, varía entre 1/4.500 y 1/8.000 varones [18], y en ningún caso la conocemos en España, en donde sólo una referencia [19] aporta un valor estimado. Por ello, uno de los objetivos más importantes de este proyecto es intentar averiguar –o cuando menos estimar lo más exactamente posible– la prevalencia del SXF en el Estado español, para lo cual el equipo epidemiológico de la red trabaja en ello y ha sido presentado en este curso.

Síndrome X frágil

En el año 1991 se descubrió el gen responsable del SXF en el locus FRAXA, al que se llamó *FMR1*. Se observó que la principal mutación que produce dicho síndrome es la expansión anómala de un triplete, CGG en 5' del primer exón [20]. La transmisión de esta afectación es compleja, ya que la expansión se desarrolla en dos etapas: una primera en la que el número de repeticiones del triplete CGG no excede de 200 y que se denomina 'premutación', en la que tanto mujeres como hombres son transmisores con inteligencia normal; y un segundo estadio, denominado de 'mutación completa', con más de 200 repeticiones, en el que el gen se inactiva al metilarse y origina que todos los varones presenten el fenotipo clínico del síndrome con RM, e incluso las mujeres en cerca de un 59% [21]. Así, inicialmente considerada como recesiva ligada al cromosoma X (varones afectados y mujeres transisoras), hoy día se considera una enfermedad dominante con penetrancia incompleta. La proteína del gen *FMR1* (FMRP) es ubicuitaria, se expresa en la mayoría de los tejidos, menos en el músculo, y se localiza predominantemente en el citoplasma, asociada a la subunidad ribosómica 60S. Se cree, por tanto, que regula el transporte de ARN mensajeros (ARNm) específicos del núcleo al citoplasma [22]. En los pacientes con el síndrome, el fenotipo clínico aparece como consecuencia de que el gen *FMR1* no se transcribe, es decir, no hay proteína o es muy escasa, pero también la proteína puede estar ausente o ser anormal, debido a deleciones pequeñas del gen o a mutaciones puntuales, aunque esto se dé en raras ocasiones. Esto nos lleva a rediseñar las estrategias diagnósticas, que, una vez consolidadas para el ADN [23], han sido objeto de investigación en nuestra red para lograr implantar la técnica inmunohistoquímica de la proteína [24], algo que además ha sido objeto de cooperación entre varios grupos.

Pero aún hay muchas más cosas que investigar en el SXF. Aunque inicialmente se creyó que los portadores premutados no tenían ningún tipo de afectación, estudios posteriores han comprobado que una gran proporción de mujeres premutadas presentan un fallo ovárico prematuro y/o menopausia precoz, lo que ya se ha encontrado también en familias españolas [25]. Además, también se han descrito en portadoras problemas conductuales. Todo esto ha sido objeto de varios proyectos FIS en la red que están pendientes de aportar nuevas publicaciones sobre el tema. También en los varones premutados se ha hallado recientemente que, a partir de la quinta o sexta década de vida, pueden presentar ataxia, temblores y una generalizada atrofia cerebral como consecuencia de inclusiones intranucleares en neuronas y astrocitos [26]. Todo ello plantea interesantes líneas de investigación que algunos grupos de la red lideran con proyectos; otros cooperan trabajando todos juntos en equipo.

No podemos dejar de mencionar los numerosos trabajos realizados en el campo de los modelos experimentales de ratón para el SXF –en los que también un grupo de nuestra red está implicado–, que sirven para averiguar, por ejemplo, el mecanismo de interacción del *FMR1* con otros genes, así como para disecionar las diferentes características clínicas y relacionarlas con el tipo de mutación y con la actividad de la proteína FMRP. Todo ello con el fin de encontrar a la larga terapias paliativas para las personas afectas.

Causas autosómicas monogénicas que originan retraso mental

Se calcula que sólo el 6% del RM se debe a una causa autosómica monogénica. Entre muchas de las dominantes, el RM se encuentra como una aparición secundaria al proceso fisiopatológico que conlleva el síndrome, como es el caso de la neurofibromatosis y de la esclerosis tuberosa, entidades clínicas producidas por mutaciones en genes supresores de tumores, o el caso de la distrofia miotónica de Steinert. Por el hecho de que en ellos el RM es secundario, no son objeto de investigaciones en nuestra red.

Sin embargo, en otros síndromes considerados hasta ahora como esporádicos se ha visto que se trata de neomutaciones en genes recientemente descritos y que, si se transmitieran, lo harían en dominancia. Es el caso del síndrome de Sotos [27] y del de Cornelia de Lange [28], que ya son objeto de investigación en un grupo de la red.

Entre las enfermedades genéticas autosómicas recesivas que producen RM se encuentran mayoritariamente los errores congénitos del metabolismo. Entre ellas, la fenilcetonuria ha sido la más estudiada no sólo por su alta prevalencia sino por el hecho de que su detección neonatal con posterior tratamiento y seguimiento evita el RM. Estas enfermedades han sido estudiadas mayoritariamente en el departamento de Bioquímica y por ello no son objeto de estudio en nuestra red.

Otras perspectivas futuras

Desde el punto de vista diagnóstico y de su aplicación a la práctica clínica, lo hasta aquí expuesto para el retraso mental de origen genético demuestra una enorme complejidad en donde prácticamente sólo el chequeo del triplete CGG para el SXF y las microdeleciones del Prader-Willi, Angelman y Williams son una rutina diagnóstica y, aun así, es complicada de manejar, y se concentra en muy pocos centros. Todo lo demás representa una ardua y costosa tarea de secuenciación (la mayoría de los genes ya conocidos presentan mutaciones diversas que hay que testar exón por exón), de análisis de ligamiento para el cromosoma X y de genética posicional para los autosomas, que nuestros grupos abordan en la medida de sus posibilidades. Y obviamente esto sólo es posible muchas veces en grandes familias en donde se tienen diversas generaciones y segregaciones, o en largas series de casos con características comunes (por ejemplo, traslocaciones en puntos con genes candidatos, etc.). Desgraciadamente, en el momento actual, poco se puede ofrecer para los casos esporádicos por obvias razones técnicas y económicas. Sin embargo, el trabajo en equipo permite abordar e implantar en investigación las nuevas técnicas de *microarrays* de oligonucleótidos para detección de mutaciones, los estudios por medio de la hibridación genómica comparada de alta resolución (HR-CGH), los *arrays*-CG y los *arrays* específicos del cromosoma X, proyectos todos ellos de implantación actual en nuestra red.

Bases de datos

La complejidad genética de la función cognitiva parece ser enorme. Los avances recientes indican que los procesos involucrados en el RM están relacionados con el establecimiento, estabilización y plasticidad de las conexiones neuronales, por lo que se trata de buscar entre todos genes candidatos, y de utilizar estrategias cada vez más sofisticadas mediante toda la nueva tecnología. Se trata, por tanto, de disponer de herramientas que combinen el chequeo del mapa genético con programas de análisis que puedan evaluar familias con un elevado número de miembros afectados, familias consanguíneas, poblaciones cerradas, poblaciones en equilibrio, en desequilibrio, etc. Para ello, la esperanza la dan precisamente los consorcios internacionales, que reúnen y distribuyen largas series de datos de pacientes y familias, y que concentran el trabajo en el estudio de la patología molecular y la fisiopatología del RM. Gracias a la red GIRMOGEN, se ha creado a lo largo de estos tres años una gran y complicada base de datos que funcionará en línea en tiempo real para todos y que se ha organizado con todas las medidas de seguridad necesarias para su registro en la Agencia Nacional de Protección de Datos. El futuro de esta base de datos es prometedor pues hasta el momento no se ha podido realizar una aproximación científica epidemiológica al RM de origen genético, ya que se desconocen indicadores básicos como la incidencia, la prevalencia, la mortalidad, etc., de este grupo de pacientes.

Pero la base de datos no nos va a dar sólo resultados epidemiológicos, sino que también nos ayudará a orientar los tests en los laboratorios de forma que contribuyamos a delinear las causas genéticas del retraso mental y a determinar las bases moleculares de los principales síndromes asociados al retraso mental. Además, para las formas poligénicas del retraso mental, la estrategia de investigación deberá ser cada vez más sofisticada y emplear la tecnología más nueva: desde el análisis del mapa genético hasta el desarrollo de programas de análisis que evalúen grandes familias con un número elevado de miembros o diferentes poblaciones. Podremos manejar estas posibilidades gracias a la base de datos.

CONCLUSIONES

Casi tres años después de haber creado la Red GIRMOGEN, podemos decir que todos los grupos y colaboradores han trabajado exhaustivamente en la consecución de los objetivos propuestos, se ha consolidado la red, creado una importante base de datos, colaborado entre todos con los proyectos particulares de cada grupo en las diversas patologías que se investigan y se ha organizado este curso estatal –cuyas ponencias presento en este monográfico– para transmitir todos estos logros a los diversos clínicos implicados en la discapacidad intelectual.

Lo realizado hasta ahora nos demuestra que una labor fundamental de la red es la de ayudar a los pacientes con RM y a sus familias, pues cada vez que existen un nuevo descubrimiento, un nuevo test o una herramienta diagnóstica, se chequean los pacientes susceptibles a estudio, se establece la correspondiente relación genotipo-fenotipo mediante el estudio de la fisiopatología del caso, y se aplica todo esto a la prevención y/o posible tratamiento por medio del consejo genético adecuado a la familia.

BIBLIOGRAFÍA

- Luckasson R, Borthwick-Duffy S, Buntix WHE, Coulter DL, Craig EM, Reeve A, et al. Mental retardation: definition, classification and systems of supports. Washington: American Association of Mental Retardation, 1992.
- Shevell M, Ashwal S, Donley D, Flint J, Gingold M, Hirtz D, et al. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2003; 60: 367-80.
- Roelvelnd N, Zielhuis G, Gabreëls F. Prevalence of mental retardation: a critical review of recent literature. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 125-33.
- Yeargin-Allsopp M, Murphy CC, Cordero J, Decoufle P, Hollowell JG. Reported biomedical causes and associated medical conditions for mental retardation among 10 years old children, metropolitan Atlanta, 1985 to 1987. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 142-9.
- Knoll JH, Nicholls RD, Magen RE, Graham JM Jr, Lalande M, Latt SA. Angelman and Prader-Will syndromes share a common chromosome 15 deletion but differ in parental origin of the deletion. *Am J Med Genet* 1989; 32: 285-905.
- Meng X, Lu X, Li Z, Green ED, Massa H, Trask BJ, et al. Complete physical map of the common deletion region in Williams syndrome and identification and characterization of three novel genes. *Hum Genet* 1998; 103: 590-9.
- Flint J, Wilkie AO, Buckle VJ, Winter RM, Holland AJ, Mc Dermid HE, et al. The detection of subtelomeric chromosomal rearrangements in idiopathic mental retardation. *Nat Genet* 1995; 9: 132-40.
- Rooms L, Reyniers E, Kooy RF. Subtelomeric rearrangements in the mentally retarded: a comparison of detection methods. *Hum Mutat* 2005; 25: 513-24.
- Frints SG, Froyen G, Marynen P, Fryns JP. X-linked mental retardation: vanishing boundaries between non-specific (MRX) and syndromic (MRXS) forms. *Clin Genet* 2002; 62: 423-32.
- Hagerman RJ, Hagerman PJ. *Diagnosis, treatment and research*. 3 ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2002.
- Ropers HH, Hamel BCJ. X-linked mental retardation. *Nat Rev* 2005; 6: 46-57.
- Xiang F, Zhang Z, Clarke A, Joseluz P, Sakkubai N, Sarojini B, et al. Chromosome mapping of Rett syndrome: a likely candidate region on the telomere of Xq. *J Med Genet* 1998; 35: 297-300.
- Tejada MI, Penagarikano O, Rodríguez-Revenga L, Martínez-Bouzas C, García B, Badenas C, et al. Mutations in the *MECP2* gene are not common among patients with non-specific mental retardation. 12th International Workshop on Fragile X and X-linked Mental Retardation. Williamsburg, USA, August 26-29, 2005.
- Tejada MI. Síndrome de Rett: actualización diagnóstica, clínica y molecular. *Rev Neurol* 2006; 42 (Supl 1): S55-9.
- Knight SJL, Flannery AV, Hirst MC, Campbell L, Christodoulou Z, Phelps SR, et al. Trinucleotide repeat amplification and hypermethylation of a CpG island in FRAXE mental retardation. *Cell* 1993; 74: 127-34.
- Tejada MI, Botella P, López-Aríztegui MA, Mozo de Rosales F, López-Valverde M, Onaindia ML, et al. Clinical, cytogenetic and molecular analysis of two families with FRAXE mutation: implications for genetic counselling and prenatal diagnosis. *Eur J Hum Genet* 2001; 9 (Suppl 1): S186.
- Sanz-Parra A, García-Alegría E, Martínez-Bouzas C, Beristain-Mendizabal E, Tejada MI. Detección de tres nuevos casos de expansión, delección y duplicación en el gen *FMR2* (*locus* FRAXE) tras un *screening* retrospectivo (1991-2004) en población con retraso mental. 5th European Congress MHMR. Barcelona, octubre 2005.
- Turner G, Webb T, Wake S, Robinson H. Prevalence of the fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 64: 196-7.
- Millán JM, Martínez F, Cadroy A, Gandía J, Casquero M, Beneyto M, et al. Screening for *FMR1* mutations among the mentally retarded: prevalence of the fragile X syndrome in Spain. *Clin Genet* 1999; 56: 98-9.
- Oberlé I, Rousseau F, Heitz D, Kretz C, Devys D, Hanauer A, et al. Instability of a 550-base pair DNA segment and abnormal methylation in fragile X syndrome. *Science* 1991; 252: 1097-102.
- Rousseau F, Heitz D, Tarleton J, Mac-Pherson J, Malmgren H, Dabl N, et al. A multicenter study on genotype-phenotype correlations in the fragile X syndrome, using direct diagnosis with probe StB12.3: the first 2,253 cases. *Am J Hum Genet* 1994; 55: 225-37.
- Khandjian EW. Biology of the fragile X mental retardation protein, an RNA-binding protein. *Biochem Cell Biol* 1999; 77: 331-42.
- Durán-Domínguez M, Molina-Carrillo M, Fernández-Toral J, Martínez-Merino T, López-Aríztegui MA, Álvarez-Retuerto AI, et al. Diagnóstico molecular por reacción en cadena de la polimerasa del síndrome X frágil: aplicación de un protocolo diagnóstico en 50 familias del norte de España. *An Esp Pediatr* 2001; 54: 331-9.
- Castellví-Bel S, Fernández-Burriel M, Rifé M, Jiménez D, Mallolas J, Sánchez A, et al. Detection of the fragile X syndrome protein for the evaluation of *FMR1* intermediate alleles. *Hum Genet* 2000, 107: 195-6.
- Mallolas J, Durán M, Sánchez A, Jiménez D, Castellví-Bel S, Rifé M, et al. Implications of the *FMR1* gene in menopause: study in 147 Spanish women. *Menopause*: 2001; 8: 106-10.
- Greco CM, Hagerman RJ, Tassone F, Chudley AE, Del Bigio MR, Jacquemont S, et al. Neuronal intranuclear inclusions in a new cerebellar tremor/ataxia syndrome among fragile X carriers. *Brain* 2002; 125: 1760-71.
- Kurotaki N, Imaizumi K, Harada N, Masuno M, Kondoh T, Nagai T, et al. Haploinsufficiency of NSD1 causes Sotos syndrome. *Nat Genet* 2002; 30: 365-6.
- Tonkin ET, Wang TJ, Lisgo S, Bamshad MJ, Strachan T. NIPBL, encoding a homolog of fungal Scc2-type sister chromatid cohesion proteins and fly Nipped-B, is mutated in Cornelia de Lange syndrome. *Nat Genet* 2004; 36: 636-41.

RETRASO MENTAL DE ORIGEN GENÉTICO. PRESENTACIÓN DE LA RED GIRMOGEN

Resumen. Introducción. El retraso mental es la discapacidad más frecuente y se pone en evidencia desde la infancia. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que afecta aproximadamente al 3% de la población en los países industrializados. Entre las causas que originan el retraso mental, parece que un 30% son de origen genético, aunque en los últimos años los avances en genética molecular sobre nuevas mutaciones y nuevos genes responsables del retraso mental se suceden con increíble rapidez. Por esta razón, hace tres años un grupo de profesionales clínicos e investigadores, que trabajábamos mayoritariamente en España en el síndrome X frágil (el más prevalente de los hereditarios de retraso mental), propusimos la creación de GIRMOGEN (Grupo de Investigación de Retraso Mental de Origen Genético). La mayoría de nosotros habíamos constatado que muchos de los casos clínicos que llegaban a nuestras manos quedaban sin diagnóstico, y desconocíamos la prevalencia exacta de esta discapacidad en España. Desarrollo. GIRMOGEN fue financiada por el Instituto de Salud Carlos III. Está formada por ocho grupos; un noveno grupo se encarga de la coordinación. Sus miembros están todos implicados en

ATRASO MENTAL DE ORIGEM GENÉTICA. APRESENTAÇÃO DA REDE GIRMOGEN

Resumo. Introdução. O atraso mental é a incapacidade mais frequente e põe-se em evidência desde a infância. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que afecta aproximadamente 3% da população dos países industrializados. Entre as causas que originam o atraso mental, parece que 30% são de origem genética, ainda que nos últimos anos os avanços em genética molecular sobre novas mutações e novos genes responsáveis pelo atraso mental se sucedem com incrível rapidez. Por esta razão, há três anos um grupo de profissionais clínicos e investigadores, que trabalhavam na sua grande maioria em Espanha, no síndrome X frágil (o mais prevalente dos hereditários de atraso mental), propuseram a criação de GIRMOGEN (Grupo de Investigação de Atraso Mental de Origen Genética). A maioria de nós constatou, que muitos dos casos clínicos que chegavam às nossas mãos, ficavam sem diagnóstico, assim como desconhecíamos a prevalência exacta desta incapacidade em Espanha. Desenvolvimento. GIRMOGEN foi financiada pelo Instituto de Saúde Carlos III. É formada por oito grupos; um nono grupo encarrega-se da coordenação. Os seus membros estão todos envolvidos em estudos clínicos ou de investigação

estudios clínicos o de investigación sobre el retraso mental de origen genético, y pertenecen a 15 hospitales y a cinco universidades de un total de 11 comunidades autónomas del Estado español. Entre sus objetivos se encuentran: juntar todos los datos de pacientes y familias en una base común para estudios epidemiológicos y de prevalencia; el reparto de genes a estudio para buscar mutaciones; crear protocolos consensuados de trabajo, y formar a los profesionales en este campo. Conclusiones. En este suplemento, resultado de un curso de formación, se muestran todos nuestros resultados de estos tres años de trabajo. [REV NEUROL 2006; 42 (Supl 1): S1-6]
Palabras clave. Diagnósticos moleculares. Retraso mental. Retraso mental ligado al X. Síndrome X frágil.

sobre o atraso mental de origem genética, e pertencem a 15 hospitais e a cinco universidades de um total de 11 comunidades autónomas do Estado espanhol. Entre os seus objectivos encontram-se: juntar todos os dados de doentes e famílias numa base comum para estudos epidemiológicos e de prevalência; a divisão de genes em estudo, na procura de mutações; criar protocolos consensuais de trabalho, e formar os profissionais neste campo. Conclusões. Neste suplemento, resultado de um curso de formação, revelam-se todos os nossos resultados destes três anos de trabalho. [REV NEUROL 2006; 42 (Supl 1): S1-6]
Palavras chave. Atraso mental. Atraso mental ligado ao X. Diagnósticos moleculares. Síndrome X frágil.