

## QUÉ ES, DONDE, Y CUANDO:

La 6a Conferencia de Costello bianual ocurrió en el Hospital de Niños de Doernbecher de Portland, Oregon el jueves, viernes y domingo con actividades enfocadas en la familia. El sábado, 21 de julio de 2007, El simposio Internacional de la 1a Investigación del Síndrome de Costello se presentó, patrocinado por el NIH, la Oficina de Enfermedades Raras y el Instituto de Salud de Niños y de Desarrollo Humano Nacional, entre otros partidarios. Por favor refiérase a la agenda del día para un listado completo de participantes, patrocinadores y resúmenes.

## OBJETIVO:

El Simposio de Investigación fue diseñado para atraer a los investigadores interesados y para educarles acerca del síndrome de Costello, como también promover la discusión acerca de la investigación con la atención particular a las terapias de medicinas posibles.

## INTRODUCCIÓN:

Que mejor forma de aprender acerca del síndrome de Costello que escuchar y ver a los individuos afectados hablar de ellos mismos como auto-abogados. Fue todo un éxito la presentación de las presentaciones grabadas en vídeo preparadas por Kristin Carillo, Erin Hefner, Laure Messier y Jill Taylor. Los que vieron estos videos obtuvieron un sentido más profundo de lo que es vivir con el síndrome de Costello, sin mencionar el afecto personal que les inspiraron estos individuos gentiles. [Les invitamos a todos a ver éstos videos, en el sitio Web de "Costello Kids".]

## SESIÓN 1: LA INVESTIGACIÓN MOLECULAR

La Doctora Kate Rauen presentó los detalles de la secuencia de RAS-MAPK, destacando la interacción biológica unida de los productos de genes afectados por las mutaciones de los síndromes de Costello, CFC, y Noonan y los otros síndromes relacionados. La Señalización aumentada en la secuencia de RAS-MAPK es el mecanismo biológico común entre estos síndromes relacionados.

El entendimiento de esta secuencia les ayuda a los investigadores a delinear las semejanzas respectivas como también las diferencias entre estos síndromes.

Doctor Yoko Aoki describió detalladamente el HRAS, el gene que causa el síndrome de Costello. El HRAS ha sido un gene que por mucho tiempo se ha conocido como un oncogén, y la mayoría de lo que sabemos acerca de la función de esa proteína fue aprendida por medio de la investigación del cáncer.

Doctor Karen Gripp hizo un informe acerca de la mutación más frecuente del síndrome de Costello conocido como el G12S, y algunos cambios raros de HRAS. Es probable que algunas mutaciones tienen un efecto más fuerte en la secuencia de RAS-MAPK que otras, y puede ser que por lo tanto provoca condiciones más severas; sin embargo, no hay suficientes pacientes con esas mutaciones raras identificados en este tiempo para saber con seguridad.

## LA SESIÓN 2: LO CLÍNICO

La Doctora Virginia Proud proporcionó una descripción acerca de la delineación del síndrome de Costello.

Los Doctores Judith Allanson y Peter Hammond presentaron la información acerca de los rasgos faciales de los síndromes de Costello, CFC y Noonan, y los datos nuevos de la 3a correlación de computadora de las imágenes faciales. El Doctor Hammond ha podido mostrar un parecer de los datos específicos para estos síndromes, y quizás es posible deducir un diagnóstico posible basado en su análisis de los datos.

La Doctora Marie-Ange Delrue examinó los problemas del sistema nervioso central del síndrome de Costello, especialmente: la malformación de Chiari 1, una anomalía en la base del cráneo y del cerebro, que parece ser el problema más común que requiere la intervención quirúrgica.

Doctor Marnie Axelrad compartió sus resultados de los estudios de las pruebas cognoscitivas realizados en las dos conferencias de Costello anteriores. Siguió su trabajo en la conferencia del 2007. Ella describió que a pesar de la tardanza cognoscitiva total, un área de fuerza relativa es el área de razonamiento fluido, mientras que un área de debilidad particular para los pacientes con Costello es el lenguaje expresivo.

La Doctor Angela Lin presentó sus datos de los efectos cardíacos que están presentes en al rededor del 80 % de los pacientes con el síndrome de Costello. El miocardiopatía hipertrófica ocurre en casi dos terceras partes. Los datos preliminares no muestran una relación causal con el uso de la hormona de crecimiento, aunque esto se tiene que interpretar con mucha precaución. La Tachycardia caótica o multifocal, es un tipo de latido del corazón rápido, y parece ser un síntoma de distinción en el síndrome de Costello, pero no en el CFC o en el síndrome de Noonan.

El Doctor Daniel Doyle revisó la información acerca de la deficiencia de la hormona del crecimiento, que se ha encontrado en casi la mitad de los pacientes con el síndrome de Costello.

La Doctora Bronwyn Kerr habló de los tumores malignos encontrados en el síndrome de Costello y confirmó el riesgo del 17 % antes relatado de desarrollar cualquier clase de tumor maligno. Al hacer un análisis más enfocado estratificado por la mutación de HRAS específica, hay una sugerencia que el riesgo del desarrollo de tumores puede ser más alto para los pacientes con algunas mutaciones raras; sin embargo, el número total de los pacientes son demasiado pequeños para sacar datos significativos según las estadísticas.

### SESIÓN 3: EL TRATAMIENTO

Esta discusión acerca de las terapias de medicinas posibles está basada en la información de la secuencia de RAS MAPK, elucidada con gran detalle por medio de la investigación del cáncer. Esta secuencia es conocida por ser demasiado activa en muchos tipos de malignidad, y por eso se enfocó en esa secuencia y los compuestos farmacéuticos diferentes que le afectan.

Doctor Frank McCormick discutió algunas medicinas utilizadas para inhibir la secuencia de MAPK. Los inhibidores de MEK pueden ser prometedores no solamente para el uso en el síndrome de Costello, sino que también para el síndrome de CFC, y posiblemente para otros trastornos de esa secuencia. En contraste, los inhibidores de farnesyl transferase (FTIs) fallaron en experimentos anteriores porque se utilizaron para enfocar en los cambios de KRAS. Basado en sus propiedades bioquímicas, se espera que HRAS responde a los inhibidores de farnesyl transferase, y que estos compuestos quizás resultan ser eficaz para los pacientes con el síndrome de Costello.

Doctor Mark Kieran habló de los inhibidores farnesyl transferase más detalladamente, y perfiló el estudio presente de los pacientes con un trastorno genético completamente diferente, Progeria.

El Doctor Silva propuso un acercamiento de tratamiento diferente, cuyo trabajo se concentra en el sistema nervioso central y su función en el ratón que padece de neurofibromatosis (NF), el otro trastorno que afecta la secuencia de MAPK. Lovastatin, un medicamento utilizado para la gente con niveles de colesterol elevados, es conocido por su inhibición de la actividad de MAPK. Doctor Silva relata que el lovastatin tuvo un efecto positivo en la habilidad de poner atención y el aprendizaje espacial en los ratones con el NF.

Doctor Alek Hinek proporcionó una descripción acerca de su trabajo relacionado con el metabolismo del sulfato de chondroitin en los pacientes con el síndrome de Costello y sugirió que los fibroblastos de los pacientes con Costello pueden tener un cambio en el fenotipo dependiente en las temperaturas.

El Doctor Tan Nguyen describió el papel posible que el FDA podría tomar en la planificación y la revisión de los procesos de los estudios médicos.

En resumen, más que una modalidad de tratamiento parece ser prometedora para la terapia medica para los pacientes con el síndrome de Costello. Sin embargo, va a ser un proceso largo para que el concepto de la terapia medica se pueda aplicar en los pacientes humanos. Se hizo claro que es necesario una planificación, colaboración y gran esfuerzo para coleccionar la información significativa. Los pasos tempranos pueden incluir el desarrollo de los modelos de ratón, colaboración entre investigadores, y obtención de fondos para un estudio grande. No teníamos tiempo para tener una mesa redonda formal en la reunión, pero había un conocimiento común entre los investigadores que la terapéutica podría ser considerada con el propósito de Mejorar la vida de los pacientes con el síndrome de Costello.

Apéndice: Este resumen se escribió expresamente para el sitio Web de los padres. Hay también un resumen presentado en la publicación del American Journal of Medical Genetics. Cuando este publicado, trataremos de ponerlo a la disposición de usted, también.