

# Implicación de la vía mTOR en los Trastornos del Espectro Autista (TEA)

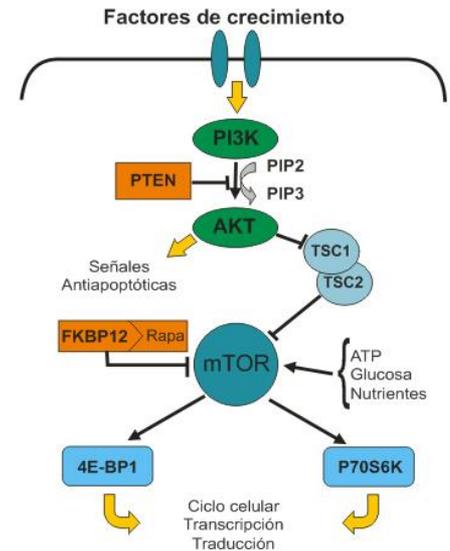
**Dr. Juan-José García Peñas**  
**Sección de Neurología Pediátrica**  
**Hospital Infantil Universitario Niño Jesús**  
**Madrid**

**IX Jornada Neurofisiológica del HRC de Madrid.**  
**Abordaje Multidisciplinar de los Trastornos del Neurodesarrollo en la Infancia.**  
**Madrid, 7 de Noviembre de 2013**

# Implicación de mTOR

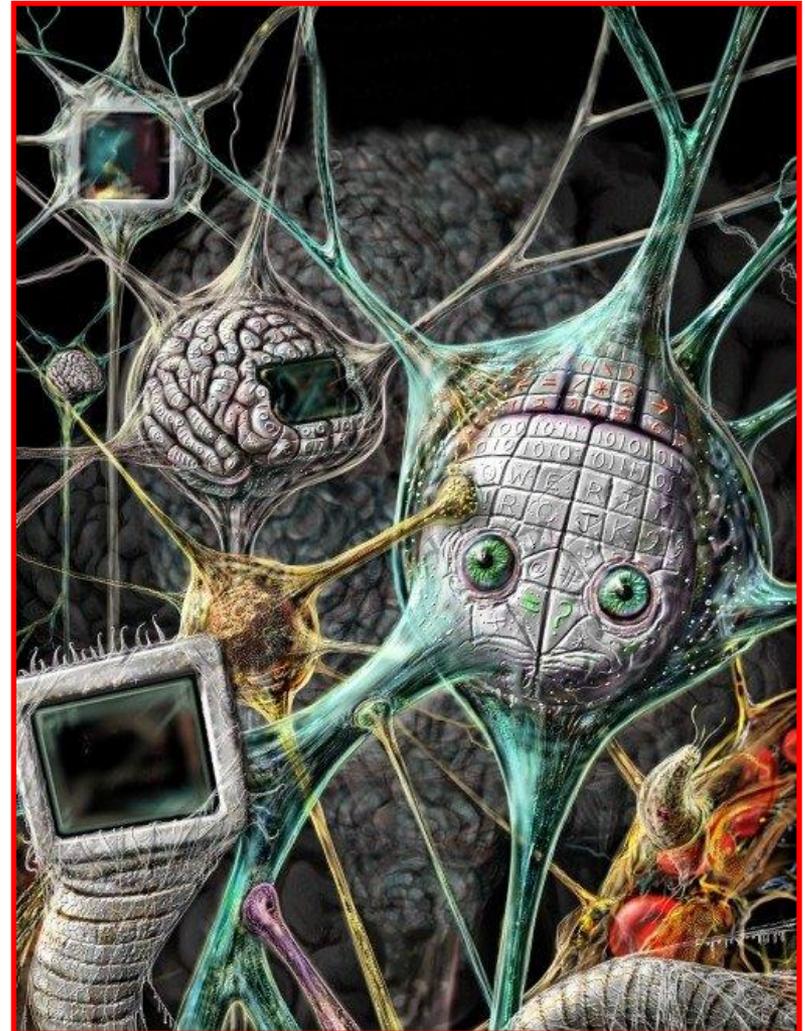
## Guión

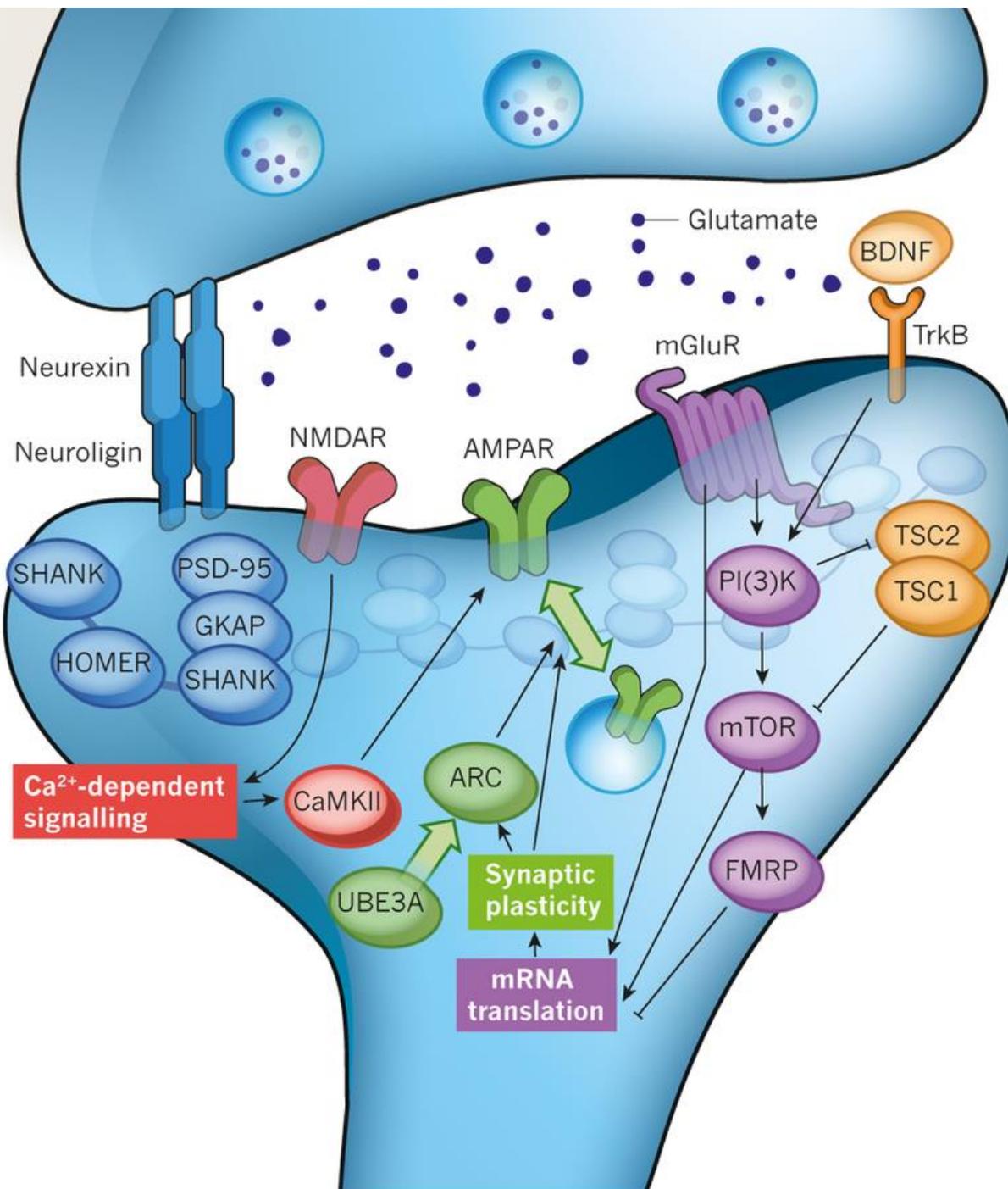
- 1) ¿Cómo funciona mTOR?
- 2) El modelo del Complejo Esclerosis Tuberosa.
- 3) Autismo, Epilepsia y Esclerosis Tuberosa.
- 4) ¿Cómo actúa mTOR en Autismo?
- 5) Posibilidades terapéuticas / modulando mTOR.



# Mecanismos etiopatogénicos en los TEA

- Proliferación celular.
- Migración neuronal.
- Organización cerebral.
- Sinaptogénesis.
- Apoptosis.
- Factores neurotróficos.
- Canales iónicos.
- Segundos mensajeros.
- Neurotransmisores.
- Neuromoduladores.
- Degradación proteica.
- Función mitocondrial.
- Transcripción de señal nuclear.
- Inmunidad local cerebral.

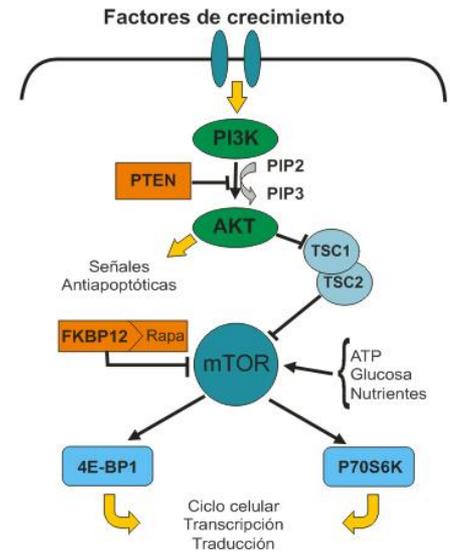




# Implicación de mTOR

## Guión

### 1) ¿Cómo funciona mTOR?

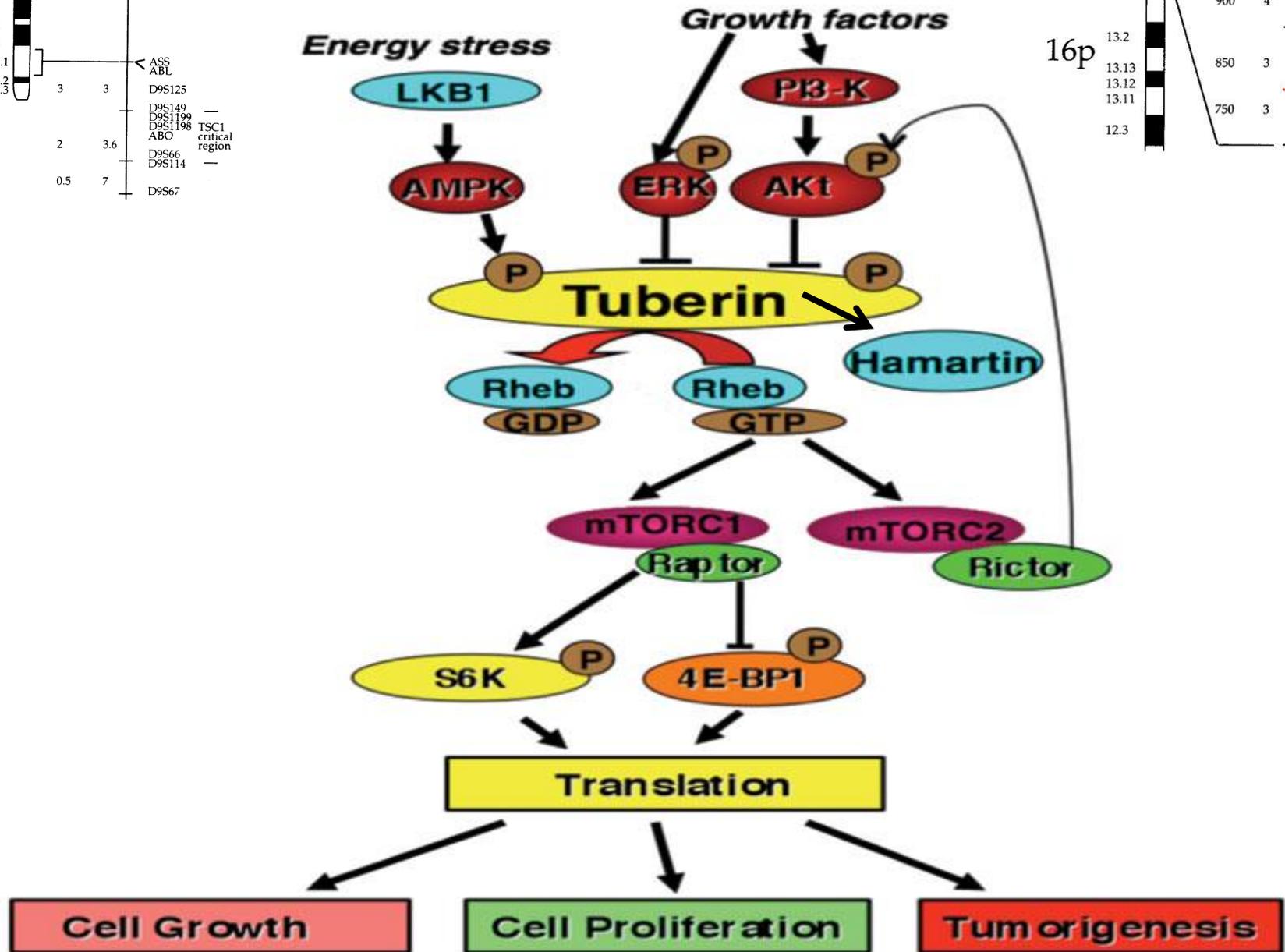
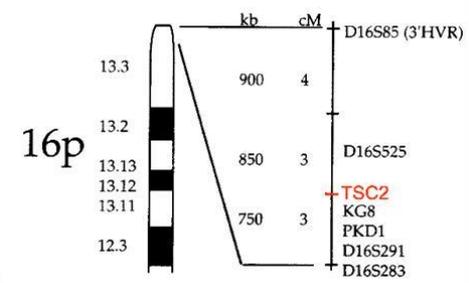
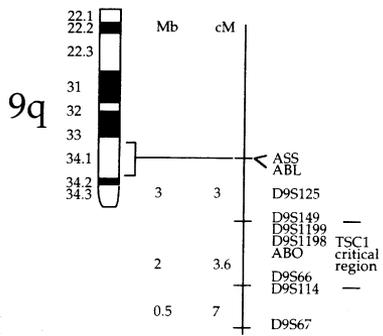


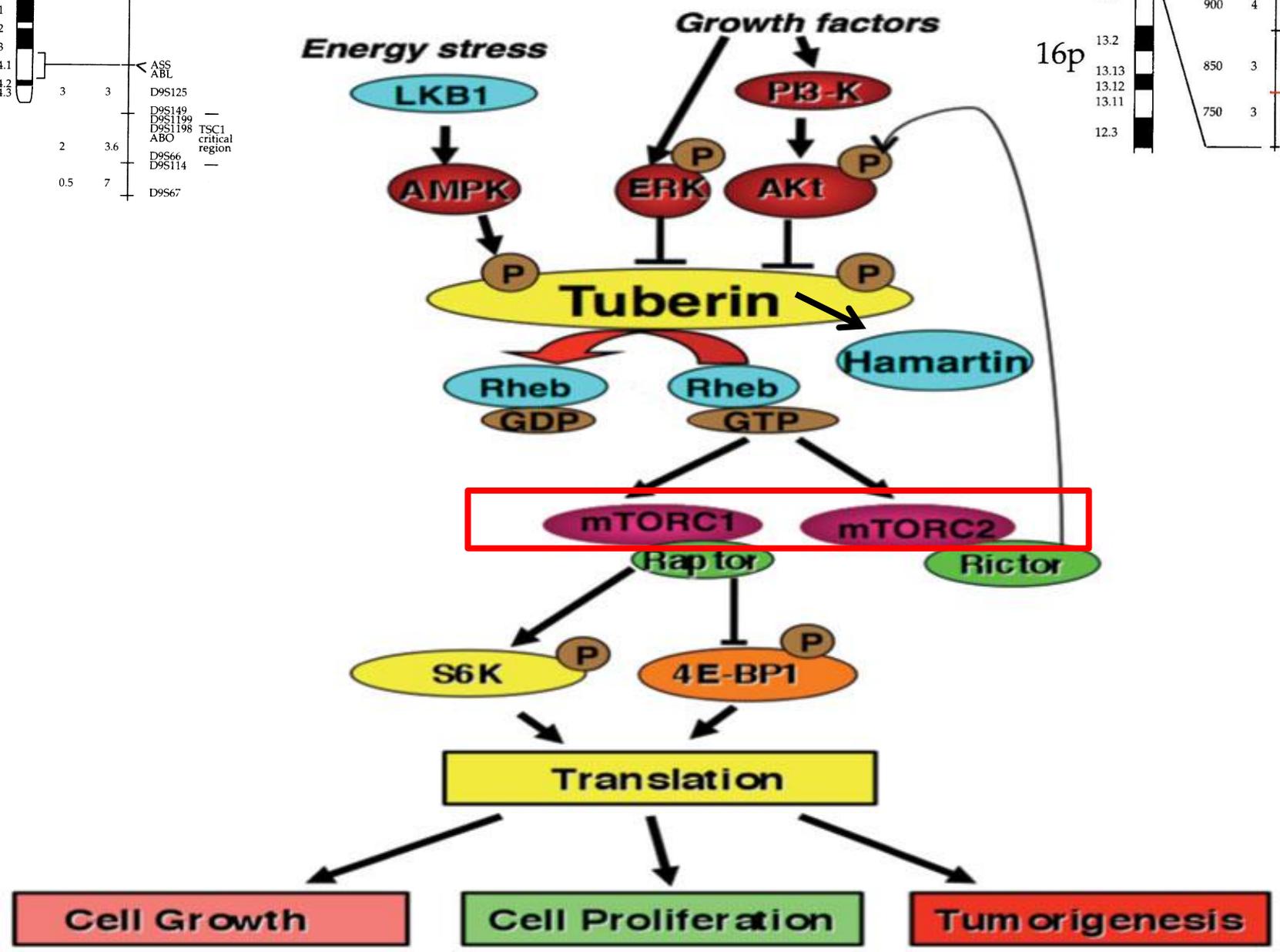
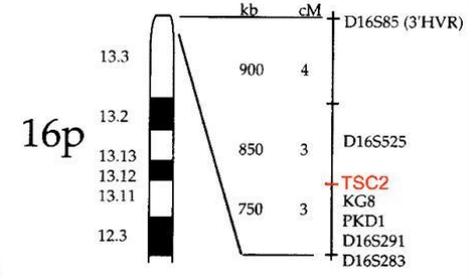
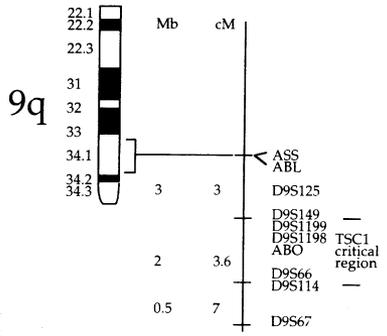
2) El modelo del Complejo Esclerosis Tuberosa.

3) Autismo, Epilepsia y Esclerosis Tuberosa.

4) ¿Cómo actúa mTOR en Autismo?

5) Posibilidades terapéuticas / modulando mTOR.





Factores de crecimiento celular



TSC1/TSC2

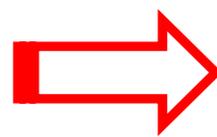


Stress celular  
Daño DNA  
Hipoxia celular

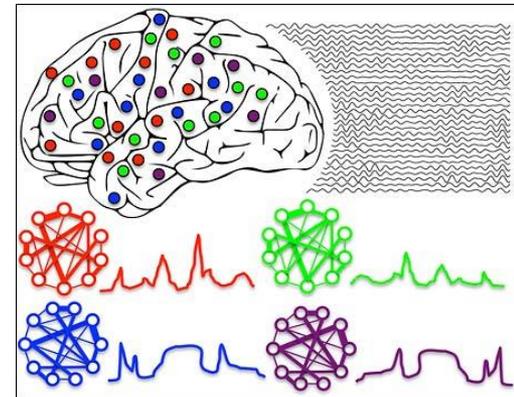
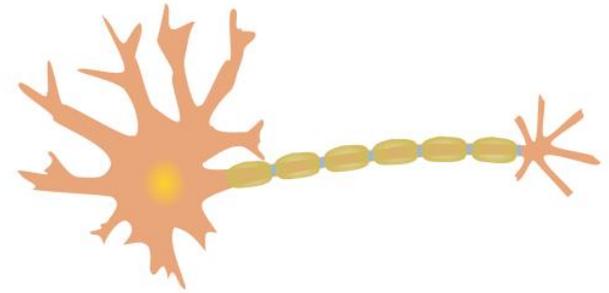
GTP-asas



mTOR

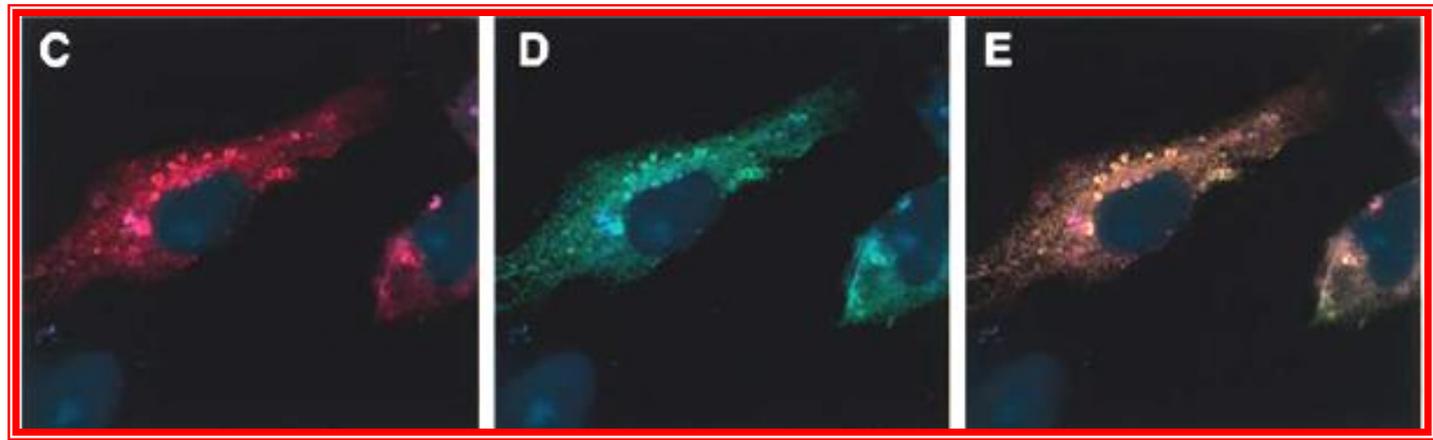


Fosforilación  
Síntesis proteica  
Crecimiento celular  
Proliferación tumoral  
Apoptosis



# INTERACCION FUNCIONAL ENTRE HAMARTINA Y TUBERINA

- Complejo citosólico tuberina-hamartina; la tuberina es una “carabina” citosólica para la hamartina
- Tras la interacción aparecen localizadas en vesículas citoplasmáticas.
- Estas proteínas funcionan conjuntamente para inhibir a la enzima mTOR.



HAMARTINA

TUBERINA

HAMARTINA-TUBERINA

# mTOR / FRAP1:

The mammalian target of rapamycin / or FK506 binding protein 12-rapamycin associated protein 1 (FRAP1)

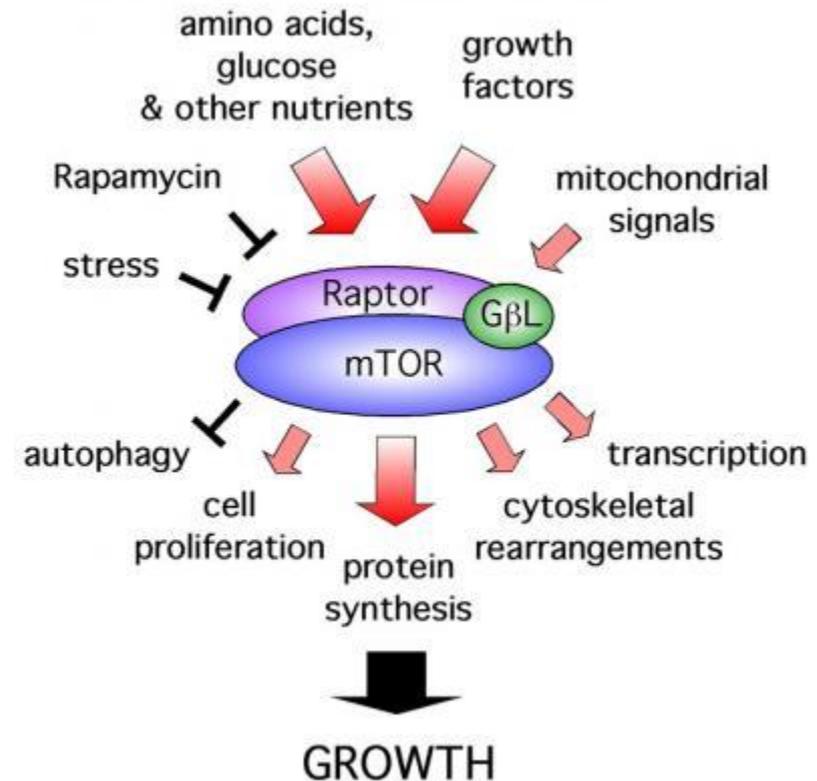
Es una serina/treonina kinasa

Regula:

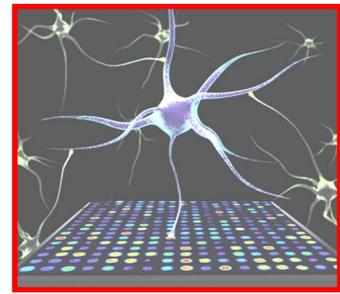
- Crecimiento celular
- Proliferación celular
- Motilidad celular
- Supervivencia celular / Apoptosis / Autofagia
- Síntesis proteica
- Transcripción de señales celulares
- Regulación de proteínas de sinaptogénesis
- Citoarquitectura neuronal y glial

Recibe múltiples informaciones celulares:

- Insulina
- IGF1 e IGF2
- Nutrientes
- Mitógenos
- Status redox celular / función mitocondrial
- Stress celular (infecciones, trauma, vacunas...)

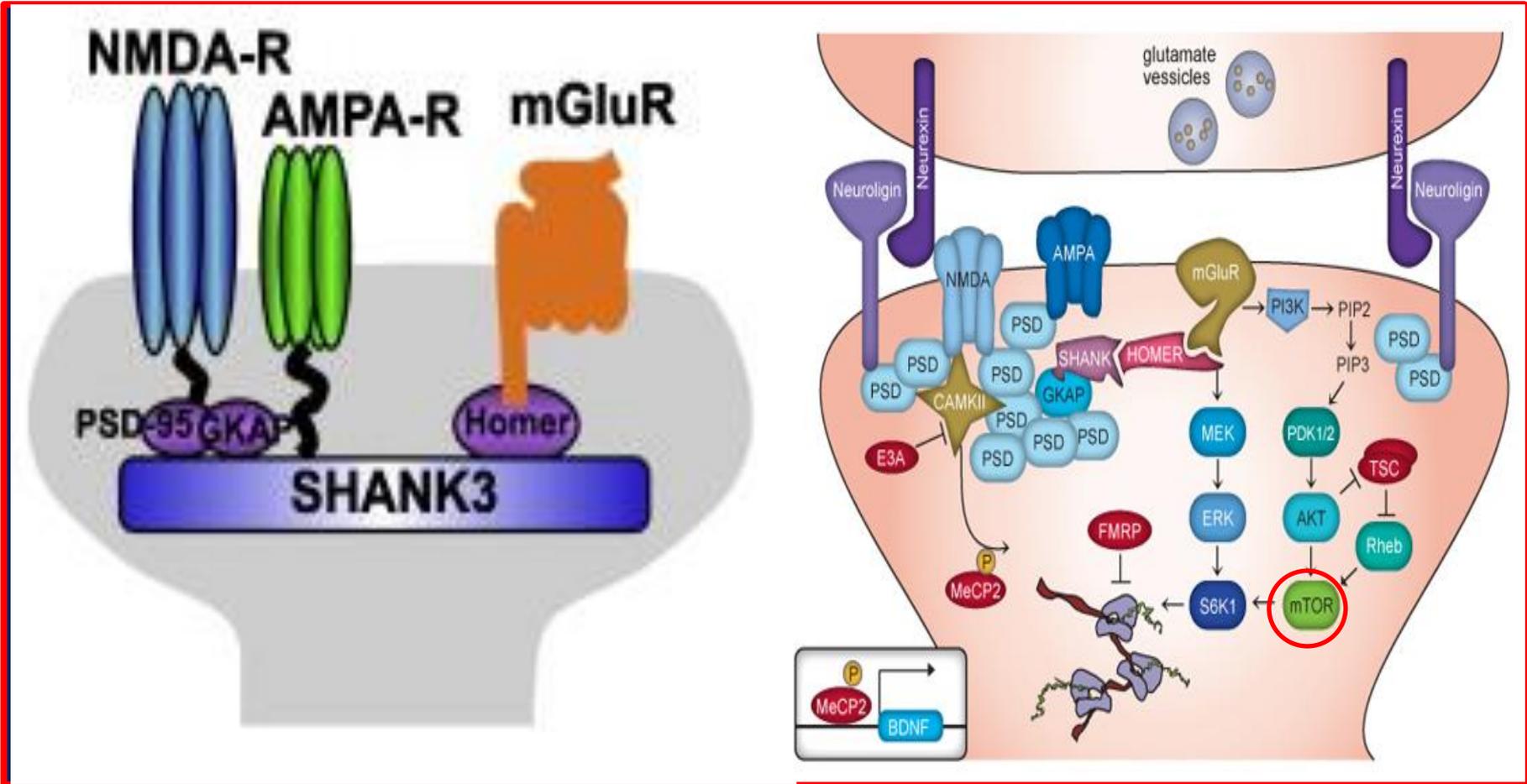
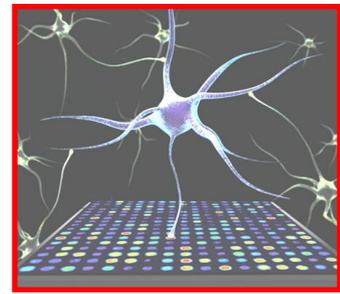


# mTOR:

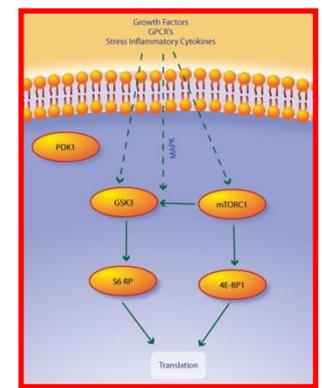


Especial importancia parece revestir la alteración de la **sinaptogénesis y del equilibrio entre los mecanismos de inhibición y excitación sináptica** que se originarían por la interacción funcional anómala entre m-TOR y distintas proteínas de la sinaptogénesis (complejo neurexina-neuroliquina y SHANK3: *SH3 and multiple ankyrin repeat domains* 3) y de la migración y proliferación neuronal (Reelina y PTEN: *phosphatase and tensin homolog*)

# mTOR:



# Otros mecanismos que implican a mTOR



- **El papel modulador de IGF1** sobre la actividad de mTOR (Riikonen-2013).
- **Apoptosis / Autofagia neuronal** (Lee-2013).
- **Inflamación focal cerebral.**
  - CRH, Neurotensina y agentes exógenos → estimulan microglía y estimulan la actividad de mTOR (Angelidou-2012, Theoharides-2013).
- **Plasticidad sináptica** (Gipson-2013).

# Implicación de mTOR

## Guión

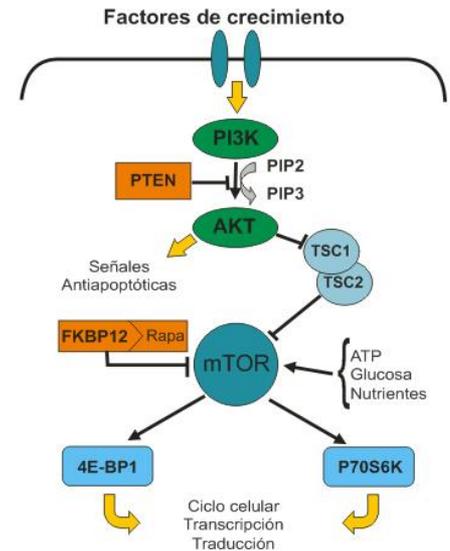
1) ¿Cómo funciona mTOR?

2) El modelo del Complejo Esclerosis Tuberosa.

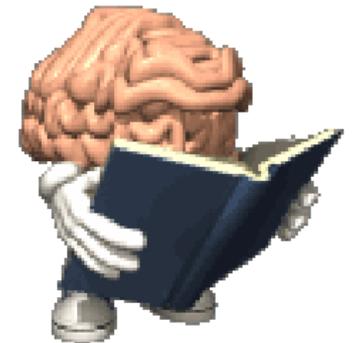
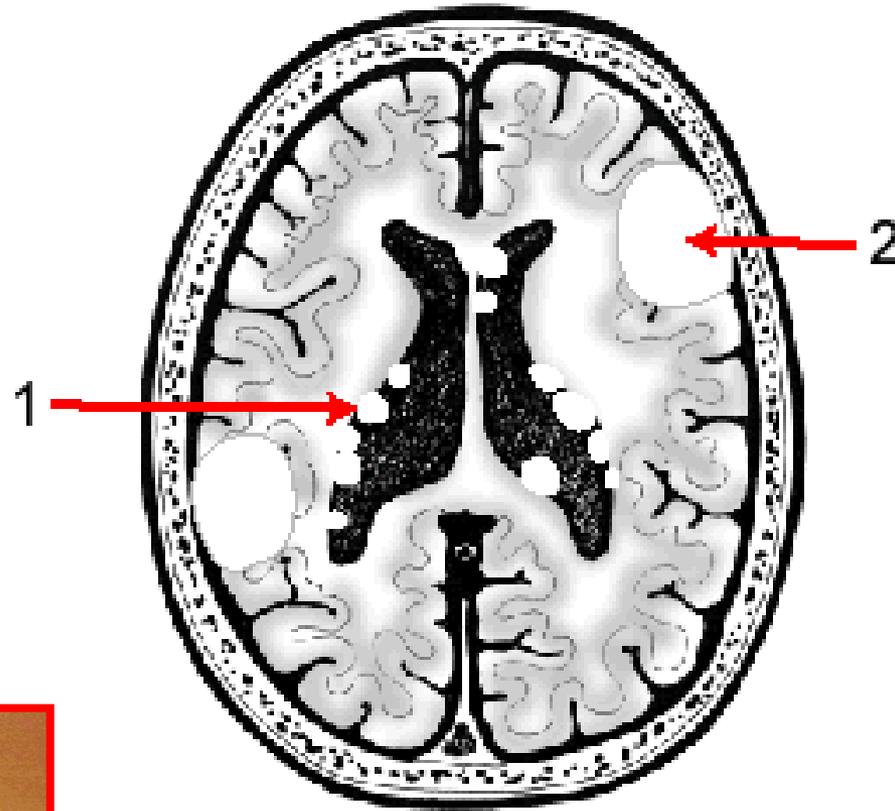
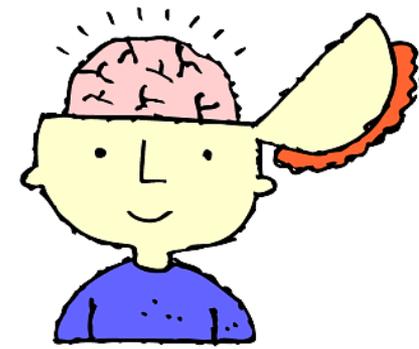
3) Autismo, Epilepsia y Esclerosis Tuberosa.

4) ¿Cómo actúa mTOR en Autismo?

5) Posibilidades terapéuticas / modulando mTOR.

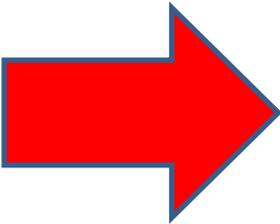


# El modelo Esclerosis Tuberosa

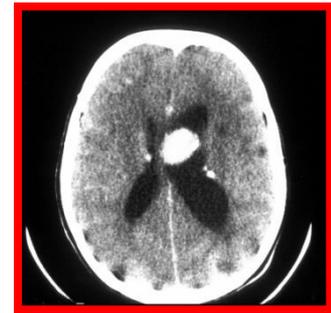


# Complejo Esclerosis Tuberosa (CET)



- Frecuencia: 1/6.000-1/10.000 RN vivos
- Herencia Autosómica Dominante
- Penetrancia variable
- Alta tasa de mutaciones
- Genes en 9q34 (TSC1) y 16p13 (TSC2)
- Tríada: RM + Epilepsia + Adenoma sebáceo
- Afectación multisistémica
- Órganos clave: 
  - Cerebro / Piel / Ojo
  - Corazón
  - Riñón

# Complejo Esclerosis Tuberosa



- **Anomalías neurológicas: 90%**

- **Epilepsia: 50-96%**

- **Retraso mental: 50-70%**

- **Alt. Neuropsiquiátricas: 50-60%**

- TGD-TEA +/- Trastornos de Conducta

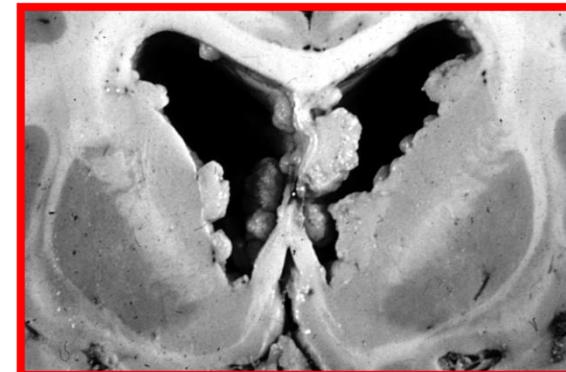
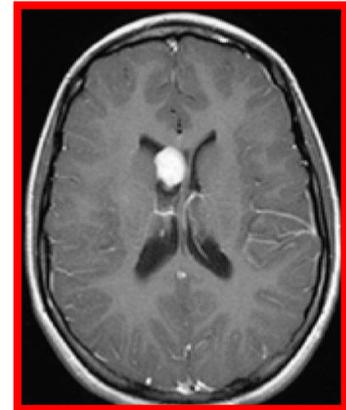
- **Tumores intracraneales: 10-15%**

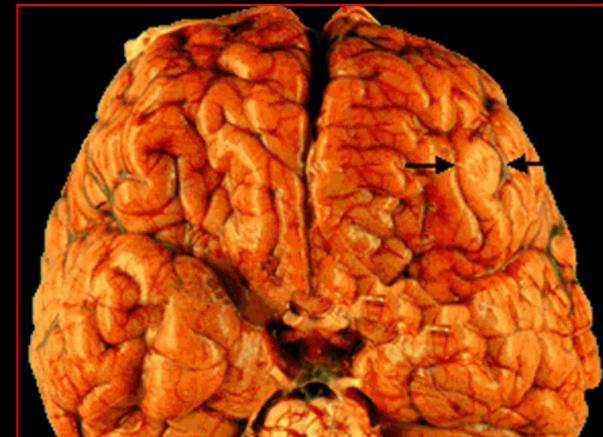
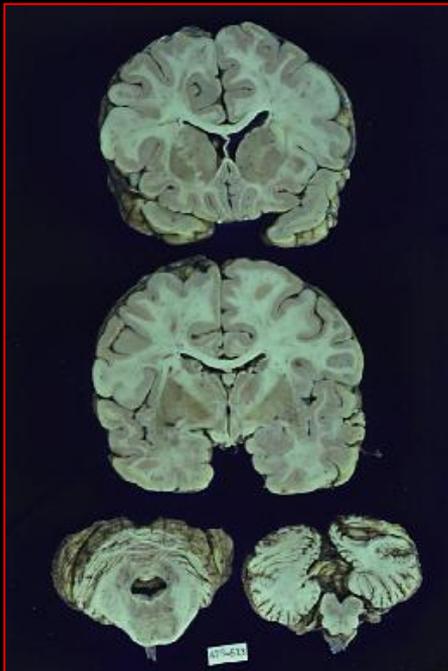
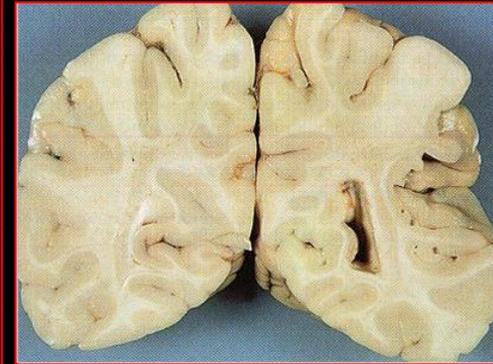
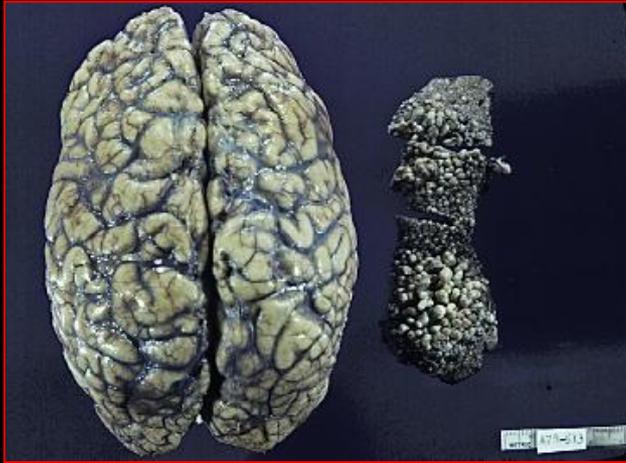
- SEGAs y otros.

- **Otros:**

- Macrocefalia

- Síndrome HIC



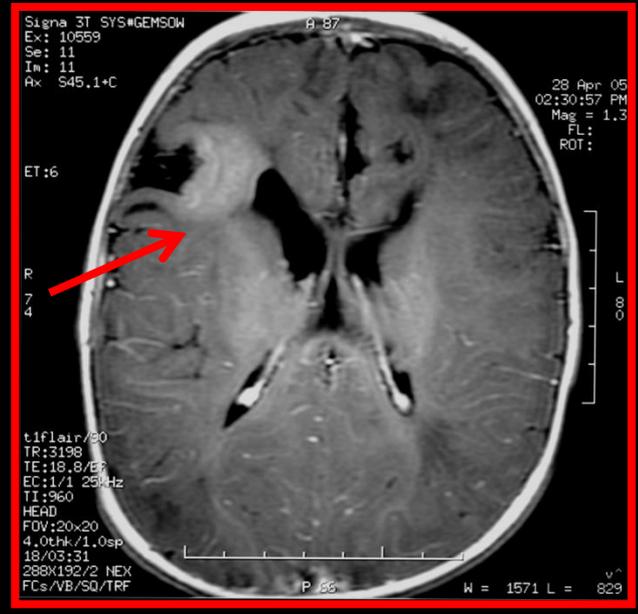
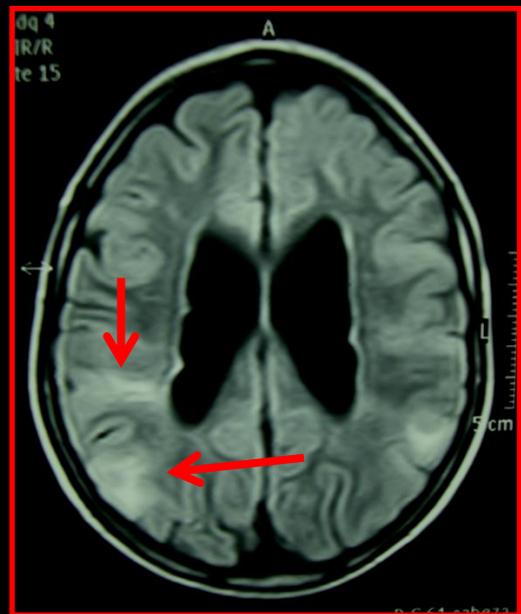
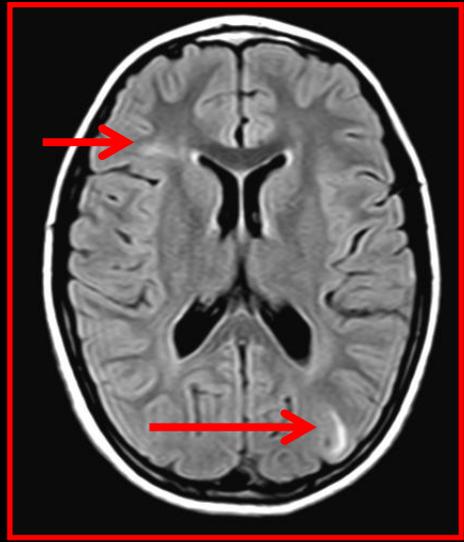
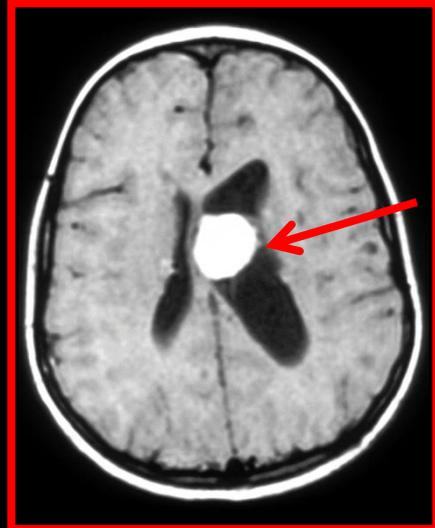
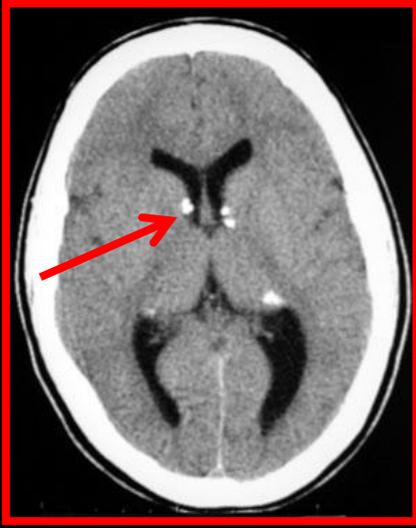


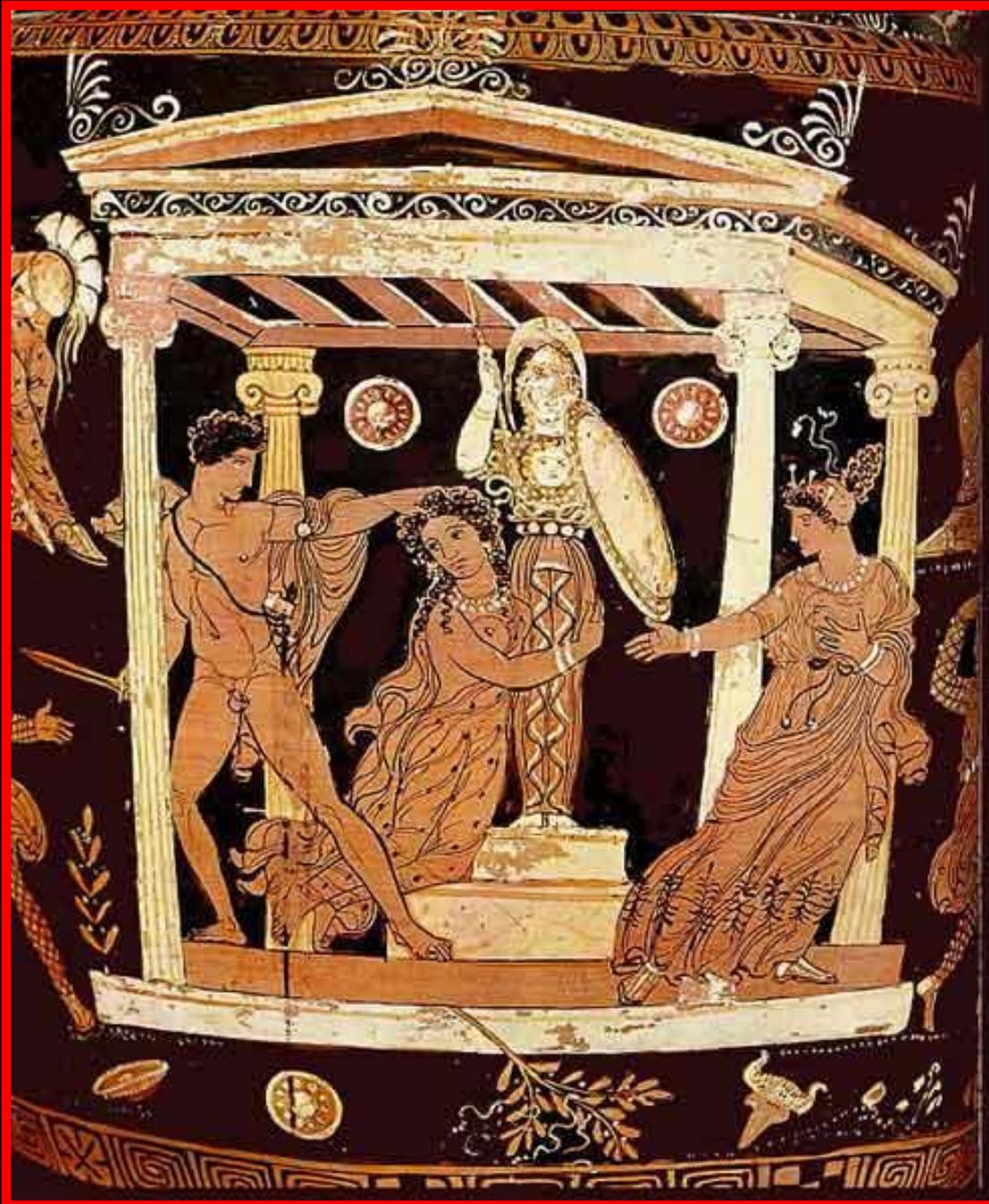
**Cerebro: aspecto macroscópico**

# Complejo Esclerosis Tuberosa



- **Neuroimagen:**
  - **Nódulos subependimarios**
  - **Tuberomas**
  - **Astrocitoma subependimario**
  - **Líneas de migración radial en SB**
  - **Heterotopias**





# Epilepsia en el CET:



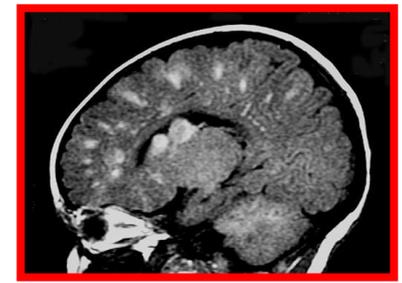
- Incidencia: 60-90% del total de los CET.
- Más frecuente entre los casos con mutaciones TSC2.
- Signo debut del CET en el 67%
- Debut en los 6 primeros meses de vida en un 60%
- Curso potencialmente refractario en un 65-85%
- VGB se comporta como el mejor FAE en espasmos.
- Potencial respuesta a DC (92% respuestas) → ↑ tumores?
- Potencial respuesta a VNS (hasta un 70% de reducción crisis).
- Potencial respuesta a cirugía resectiva (60-90% respondedores).
- Potencial respuesta a inhibidores de la vía mTOR (¿?).

# Retraso Mental en el CET:



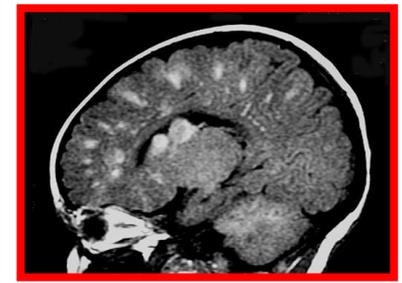
- RM sólo en aquellos pacientes con epilepsia
- RM de grado muy variable
- Frecuencia de RM de un 40-80% de los CET
- El 82% de los CET con epilepsia en el primer año → RM
- La edad de debut de la epilepsia es un factor de riesgo independiente:
  - Alto riesgo en debut de crisis en el primer año
  - Altísimo riesgo en debut de crisis en los < 6 meses
- Frecuente coexistencia con autismo y con TDAH
- Mayor RM en casos con mutaciones TSC2
- Peor pronóstico si espasmos infantiles
- Peor pronóstico si alto número tuberomas en RMC

# Autismo en el CET:



- Hasta un 1-4% de los TGD tienen un CET
- Rasgos autistas en hasta un 25-50% de los CET
- No diferencias de sexo
- Puede haber autismo sin epilepsia!!
- Más frecuente en mutaciones TSC2
- Relación potencial con:
  - Inicio precoz de las crisis
  - Espasmos epilépticos precoces y refractarios → crisis focales
  - Localización de los tuberomas en lóbulo temporal
- Deterioro precoz circuito del cerebro social
- ¿Relación con activación vía mTOR?
- ¿Mejoría si tratamiento precoz crisis? → periodo ventana??

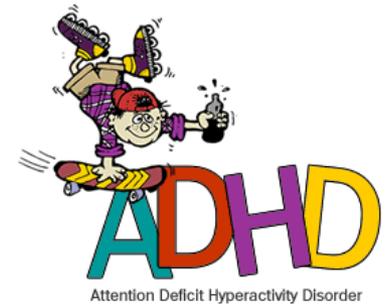
# Autismo en el CET:



- Hasta un 1-4% de los TGD tienen un CET
- Rasgos autistas en hasta un 25-50% de los CET
- No diferencias de sexo
- Puede haber autismo sin epilepsia!!
- Más frecuente en mutaciones TSC2
- Relación potencial con:
  - Inicio precoz de las crisis
  - Espasmos epilépticos precoces y refractarios → crisis focales
  - Localización de los tuberomas en lóbulo temporal
- Deterioro precoz circuito del cerebro social
- ¿Relación con activación vía mTOR?
- ¿Mejoría si tratamiento precoz crisis? → periodo ventana??

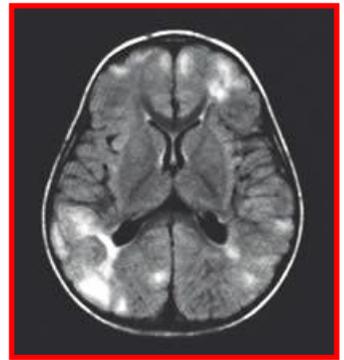
No todo es por la epilepsia ni por los espasmos ni por los tuberomas

# TDAH en el CET:



- ¿Alteración de circuitos fronto-estriados por tuberomas?
- ¿Por efecto de la propia alteración genética TSC1/TSC2?
- Importancia edad crítica neurodesarrollo (<2 años).
- Disfunción de lóbulo frontal en el CET:
  - Frecuente localización tuberomas en lóbulo frontal.
  - Crisis frontales repetitivas (CPS, CPC, CPSG, espasmos)
  - Descargas epileptiformes subclínicas frontales.
- Coexistencia frecuente de epilepsia + RM + TDAH + TGD.
- ¿Cómo tratar?
  - Tratar epilepsia y descargas subclínicas del EEG??
  - Tratar siempre con estimulantes como MPH??

# Epilepsia en el CET: Preguntas abiertas



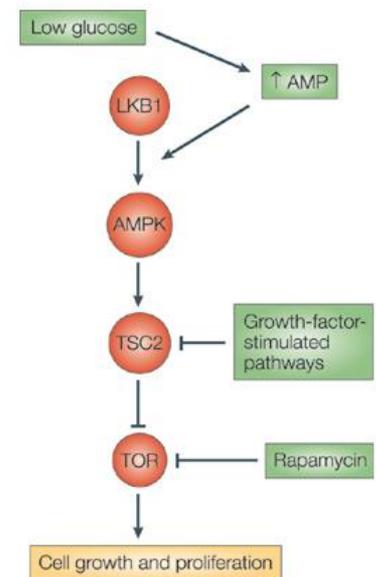
- Tratamiento con FAEs en ausencia de crisis?
- Se puede modificar así el curso neurológico?
- Potencial utilidad de los inhibidores mTOR?
  - Sobre los tumores SEGA sólo?
  - También sobre los tuberomas?
  - Sobre la epilepsia?
  - Sobre el neurodesarrollo?
  - Sobre el autismo?



# Epilepsia en el CET:

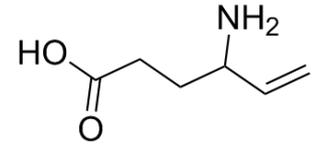
## Opciones tratamiento epilepsia en CET

- Tratamiento con FAEs:
  - VGB: 80-100% respuestas (LC: 70-95%)
  - Frecuente politerapia (VGB+ZNS?)
- Cirugía resectiva: 75% respuestas (LC: 57%)
- Dieta cetogénica 90% respuestas (LC: 60%)
- ENV 82% respuestas (LC: 15%)
- Inhibidores mTOR:
  - Rapamicina
  - Everolimus

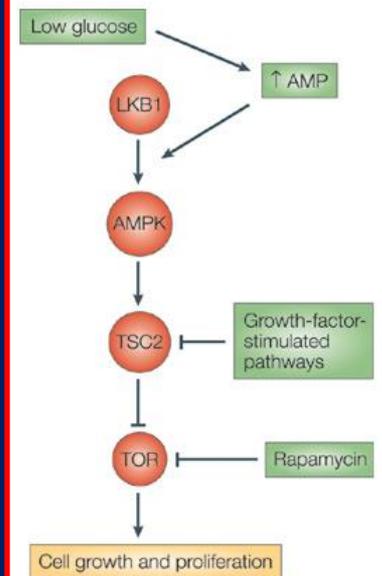


# Epilepsia en el CET:

## Opciones tratamiento epilepsia en CET



- ¿Un tratamiento precoz con VGB podría mejorar el pronóstico neurocognitivo y minimizar o anular el desarrollo de semiología autista?
- Esta situación se ha valorado principalmente en lactantes con CET y un EEG paroxístico, donde se recomienda tratamiento precoz con VGB aunque no tengan aún crisis epilépticas (Jozwiak-2012).

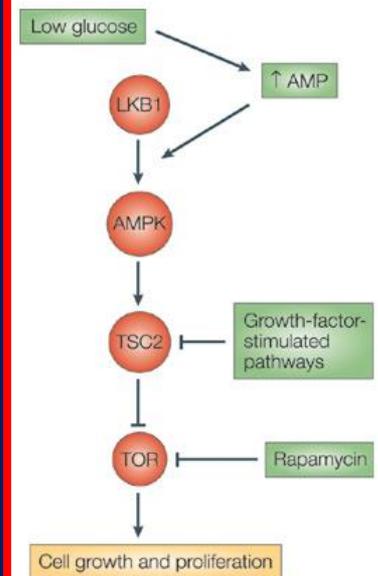


# Epilepsia en el CET:

## Opciones tratamiento epilepsia en CET



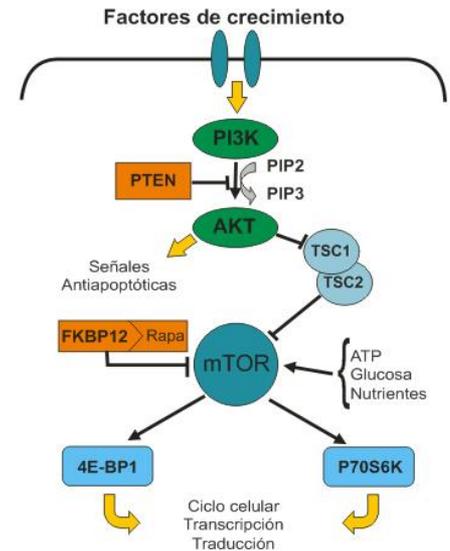
- Se está considerando además la posibilidad de un tratamiento precoz con inhibidores de m-TOR, dada la experiencia preliminar positiva en modelos animales
- donde se consigue revertir la semiología autista inicial y las alteraciones de sinaptogénesis
- siempre que se realice el tratamiento de forma precoz (Curatolo-2012, Ruiz-Falcó-2012)

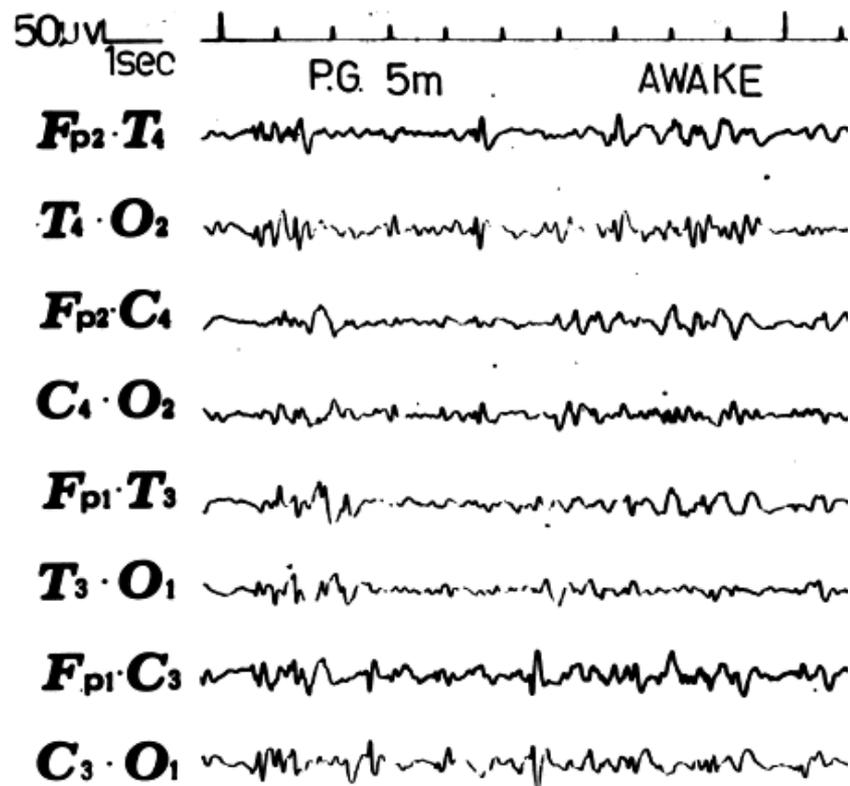
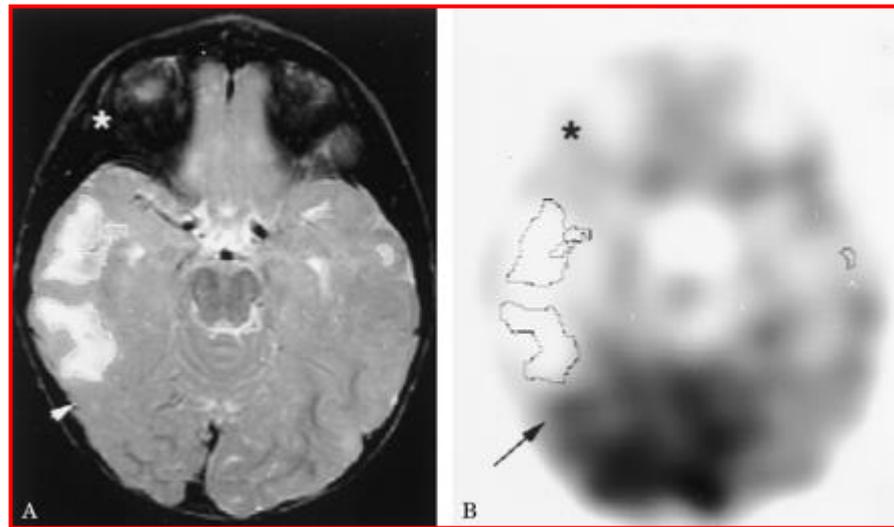
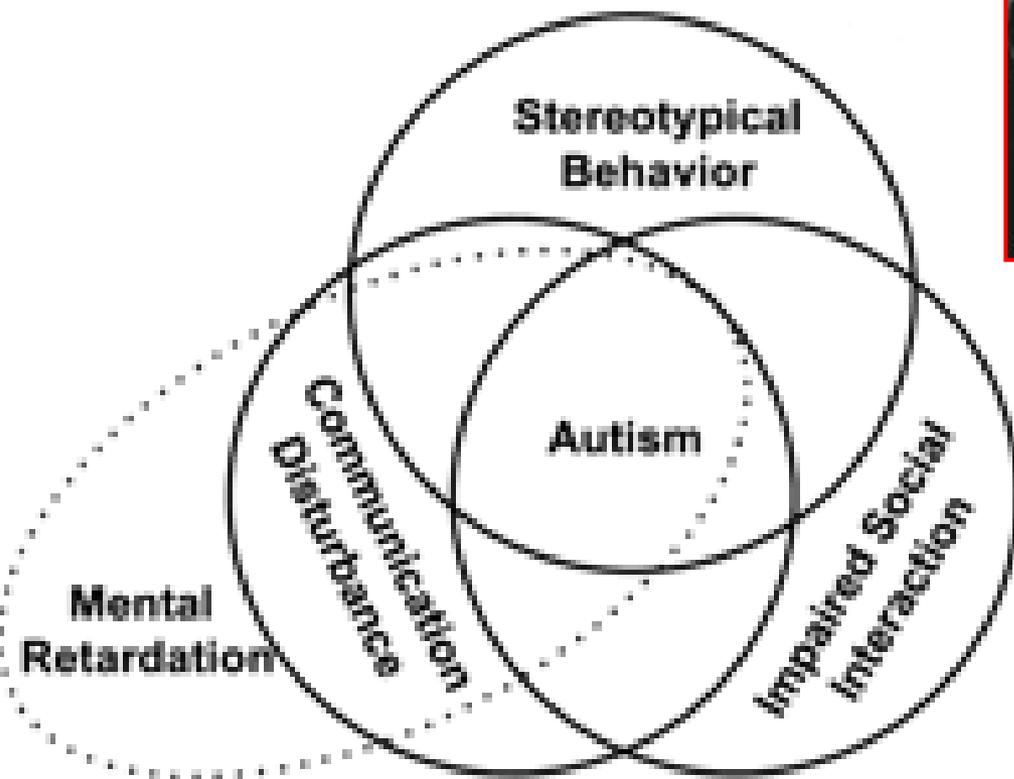


# Implicación de mTOR

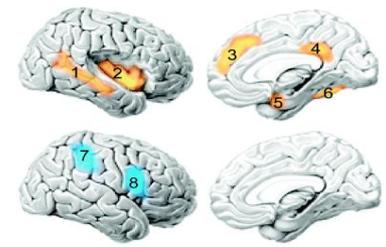
## Guión

- 1) ¿Cómo funciona mTOR?
- 2) El modelo del Complejo Esclerosis Tuberosa.
- 3) **Autismo, Epilepsia y Esclerosis Tuberosa.**
- 4) ¿Cómo actúa mTOR en Autismo?
- 5) Posibilidades terapéuticas / modulando mTOR.



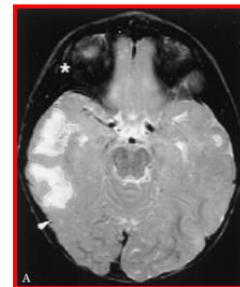


# El papel de la Epilepsia en el Autismo del CET



- **Se ha relacionado la asociación autismo-epilepsia con:**
  - Inicio precoz de las crisis epilépticas.
  - Presencia de espasmos epilépticos infantiles precoces y refractarios o bien con crisis focales frontales o temporales de difícil control terapéutico.
  - Localización de los tuberomas en el lóbulo temporal .
- **Deterioro precoz del circuito del cerebro social:**
  - Debut precoz de la epilepsia (fase crítica de sinaptogénesis estructural y funcional).
  - Influencia de determinadas crisis que condicionan una auténtica encefalopatía epiléptica (principalmente, espasmos epilépticos infantiles, con o sin criterios definidores de síndrome de West).
  - Localización de los tuberomas en los lóbulos temporales o frontales (con interrupción anatómica y funcional del circuito límbico básico en el desarrollo del cerebro social).

# El papel de la Regresión Autista Epiléptica en el CET

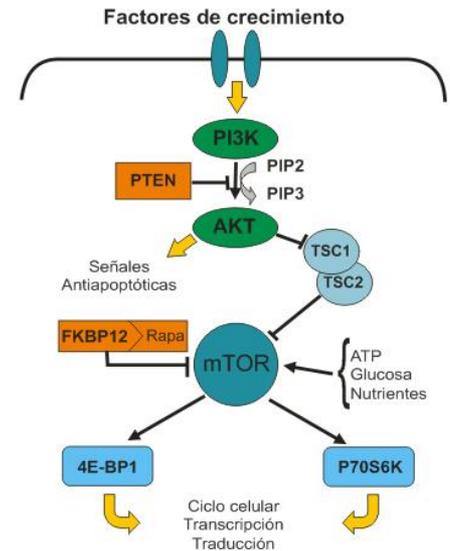


- En los pacientes con ET, los factores con más peso específico en el desarrollo de una regresión autista son:
  - Localización de los tuberomas en los lóbulos temporales, principalmente en el lado derecho.
  - Inicio precoz de la epilepsia en una etapa crítica del neurodesarrollo, como son los dos primeros años de vida.
- Otros factores, como: **SON MENOS IMPORTANTES.**
  - Número total de tuberomas cerebrales.
  - Número de tuberomas localizados en los lóbulos temporales.
  - Patrón EEG inicial.
  - Presencia o no de espasmos epilépticos o síndrome de West.

# Implicación de mTOR

## Guión

- 1) ¿Cómo funciona mTOR?
- 2) El modelo del Complejo Esclerosis Tuberosa.
- 3) Autismo, Epilepsia y Esclerosis Tuberosa.
- 4) ¿Cómo actúa mTOR en Autismo?
- 5) Posibilidades terapéuticas / modulando mTOR.



# El papel etiopatogénico de la vía mTOR en el Autismo del CET



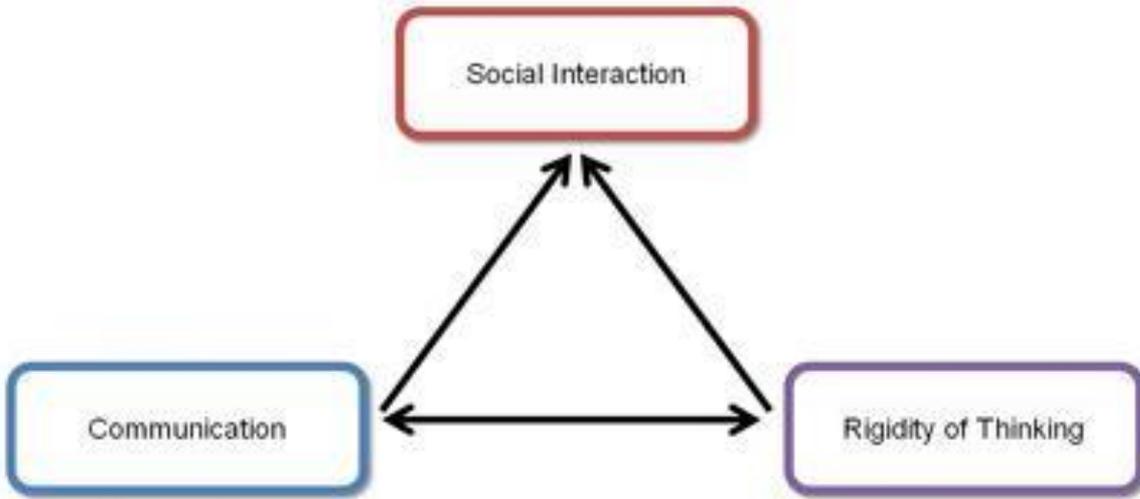
- Algunos niños con CET tienen autismo sin epilepsia ni encefalopatía epiléptica.
- Los genes TSC1 y TSC2 codifican proteínas que modulan la función celular a través de la vía mTOR implicada en el crecimiento y la proliferación celulares, así como en otras funciones básicas para el cerebro en desarrollo como son migración neuronal, laminación cortical, sinaptogénesis, plasticidad sináptica, arborización de espinas dendríticas y axonógenesis.

# El papel etiopatogénico de la vía mTOR en el Autismo del CET



- Estudio de animales de experimentación genéticamente modificados → modelos *knock-out*.
  - No hay un modelo que replique la patología exacta de la ET, dado que ninguno tiene tuberomas corticales, aunque muestran cambios patológicos displásicos variados
  - Especialmente interesante es el modelo de la rata Eker, obtenido por mutación espontánea en la línea germinal con inactivación de uno de los 2 alelos TSC2, con desarrollo de displasias neuronales corticales y astrocitomas de células gigantes, sin evidencia de tuberomas ni crisis epilépticas, pero con aparición de disfunción neurocognitiva y rasgos autistas evolutivos.
  - Esto se relacionaría con la evidencia epidemiológica de una mayor incidencia global de autismo y deficiencia intelectual en casos de ET ligada a mutaciones de TSC2, aún en ausencia de epilepsia.

¿Un tratamiento precoz con inhibidores de la vía m-TOR (rapamicina o everolimus) podría modular o revertir el desarrollo de la semiología autista, principalmente si se realiza el tratamiento médico precoz?



*Epilepsia*, 49(Suppl. 8):108–110, 2008  
doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01851.x

**SUPPLEMENT - KETOGENIC DIET AND TREATMENTS**

**A new rat model for vulnerability to epilepsy and autism spectrum disorders**

Krista L. Gilby

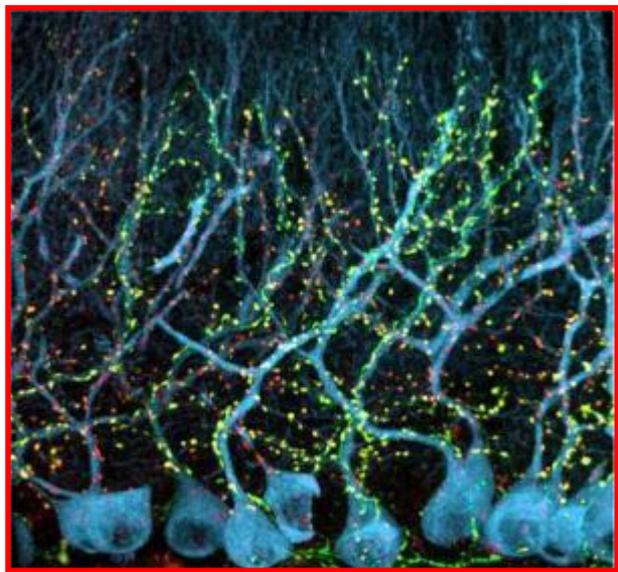
Institute of Neuroscience, Life Sciences Research Center, Carleton University, Ottawa, Ontario, Canada

**SUMMARY**

Tremendous concern has arisen in response to the recent diagnostic outbreak of childhood developmental disorders, particularly involving attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and the autism spectrum disorders (ASD). Interestingly, similarities in clinical presentation across these disorders may suggest common predisposing factors. For instance, though not widely recognized, an increased predisposition toward seizure is a symptom that is very often associated with ADHD and ASD. Accordingly, a rat strain naturally bred to be seizure-prone simultaneously developed

behavioral and physical characteristics analogous to those observed in ADHD/ASD patients. These rats also show early signs of aberrant lipid handling, which is another symptom common to human patients with these disorders. As such, this rat strain could serve as an excellent model system through which to identify common pathophysiological events that constitute a "spectrum of vulnerability" toward ADHD/ASD and epilepsy.

**KEY WORDS:** Epilepsy, Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), Nonesterified fatty acids (NEFA), Autism spectrum disorders (ASD), Dietary therapy, Metabolic disorder.



# Implicación de mTOR

## Guión

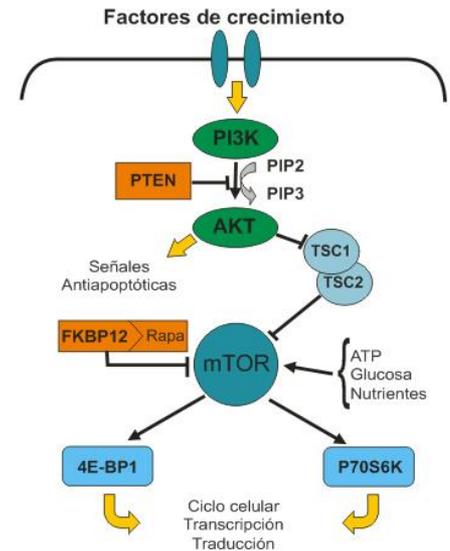
1) ¿Cómo funciona mTOR?

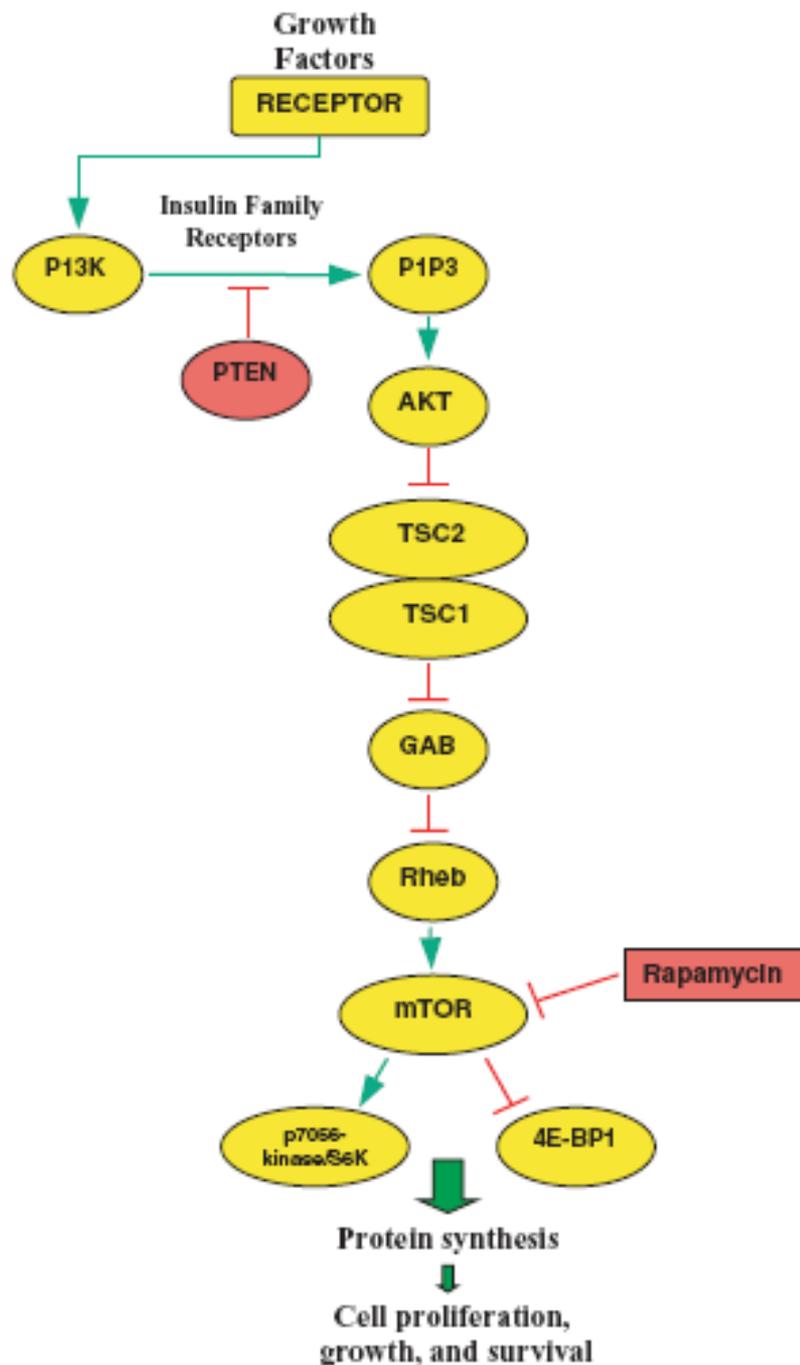
2) El modelo del Complejo Esclerosis Tuberosa.

3) Autismo, Epilepsia y Esclerosis Tuberosa.

4) ¿Cómo actúa mTOR en Autismo?

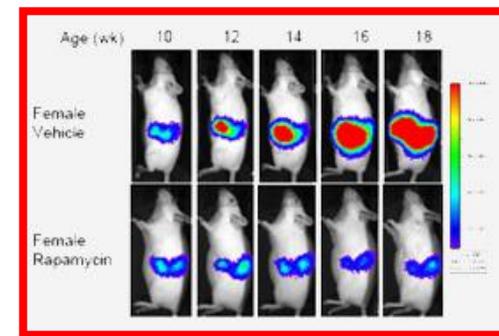
5) **Posibilidades terapéuticas / modulando mTOR.**





Potencial  
diana  
terapéutica  
sobre mTOR

# mTOR y TEA-1: Rapamicina como inhibidor mTOR



- **Evidencia inicial animales experimentación:**
  - Disminuye tumores renales en ratones TSC2
  - Disminuye diámetro angiomiolipomas
  - Disminuye proliferación miocárdica
  - **Mejoría aprendizaje y memoria en ratones TSC2**
  - **Mejoría conductas sociales en ratones TSC2**
  - Regulación apoptosis neuronal
  - Regulación epileptogénesis??

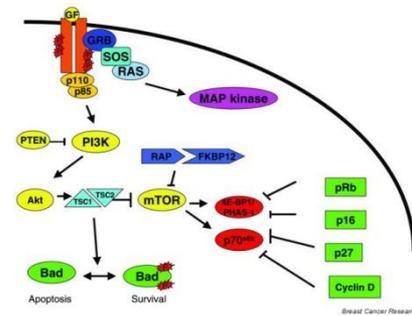
# mTOR y TEA-2:

## Rapamicina como inhibidor mTOR



- **Potencial utilidad en el CET humano:**
  - Tratamiento astrocitomas SEGA:
    - Alternativa a cirugía
    - Disminuye volumen tumoral en 3-6 meses
  - Tratamiento angiomiolipomas (AML):
    - Disminuye volumen tumoral en 3-6 meses
    - Previene deterioro función renal
  - Tratamiento leiomiomatosis pulmonar (LAM)
  - Tratamiento angiofibromas faciales: oral, tópico
  - ❖ **Tratamiento epilepsia multifocal de CET**
    - Efecto antiepiléptico vía mTOR
  - ❖ **Tratamiento de TGD en CET con o sin epilepsia**

# mTOR y TEA-3: Rapamicina como inhibidor mTOR



- **Potencial utilidad en epilepsia del CET:**
  - **Evidencia experimental:**
    - Modelo SE convulsivo inducido por Kainato en ratón
      - Relación de apoptosis y epileptogénesis con vía mTOR
      - Activación aberrante mTOR tras crisis repetitivas
      - Bloqueo de esos cambios nocivos con Rapamicina
      - Posible efecto neuroprotector y antiepileptogénico
    - Suprime crisis en modelos genéticos TSC/PTEN
    - Previene epileptogénesis en daño neuronal adquirido
      - Bloquea formación de fibras tipo *mossy fiber* en hipocampo
      - Suprime hipertrofia neuronal y glial reactivas

# mTOR y TEA-4:

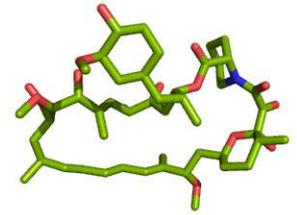
## Rapamicina como inhibidor mTOR



- **Potencial utilidad en epilepsia del CET:**
  - **Evidencia experimental:**
    - El modelo de ratón autista knock-out para genes de esclerosis tuberosa TSC1/TSC2 que recibe tratamiento con rapamicina muestra que las alteraciones de proliferación neuronal y las anomalías de las sinapsis pueden prevenirse y/o revertir tras el tratamiento con este fármaco, lo cual conlleva una mejoría significativa del patrón de memoria espacial, conducta e interacción social de estos ratones.

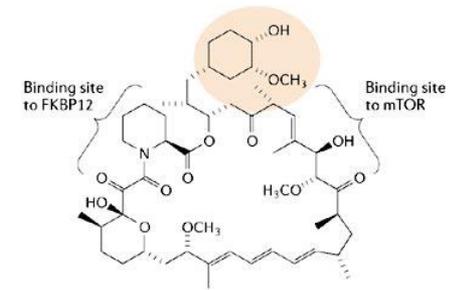
# mTOR y TEA-5:

## Rapamicina como inhibidor mTOR



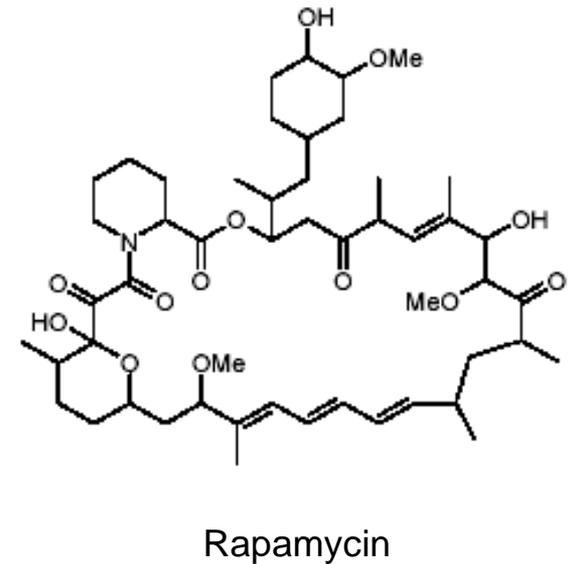
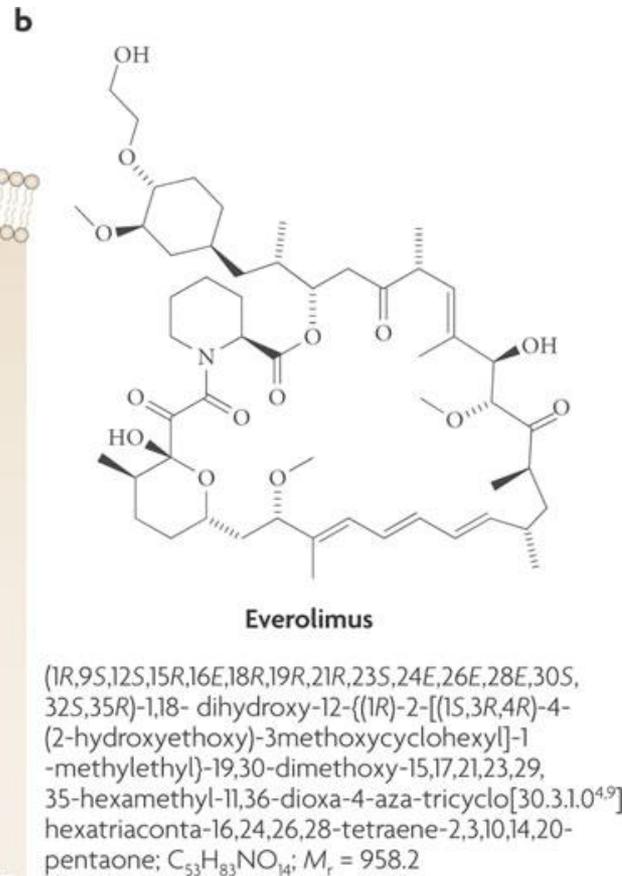
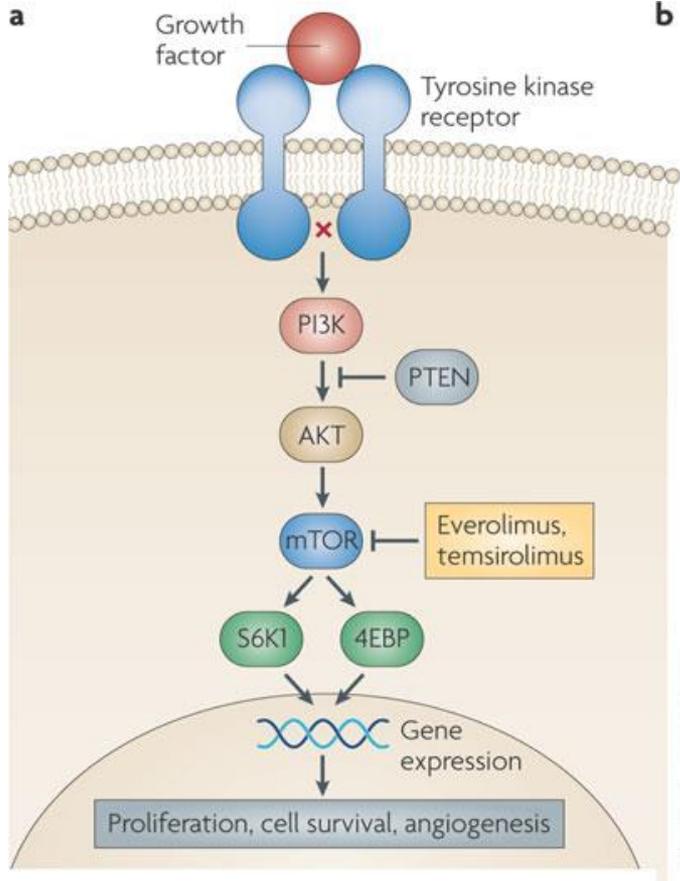
- **Potencial utilidad en epilepsia del CET:**
  - Evidencia en niños con tumores y CET:
    - **Respuesta en astrocitomas SEGA:**
      - Reducción tamaño tumor
      - No recurrencias tumor ni hidrocefalia evolutiva
      - Mejoría crisis y actividad EEG
      - Mejoría neurocognitiva y conductual
      - Ajustar dosis según niveles séricos
      - Precaución con neutropenia
      - Valorar tolerancia farmacológica
      - Riesgo desarrollo malignopatías evolutivas (linfomas??)
      - Combinar con otras terapias??

# mTOR y TEA-6: Rapamicina como inhibidor mTOR



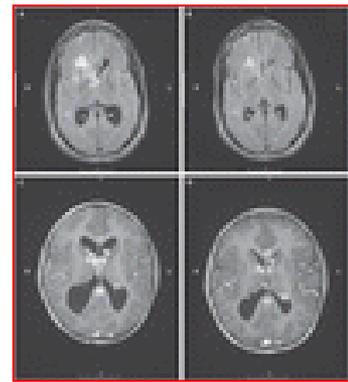
- **Potencial utilidad en epilepsia del CET:**
  - **Evidencia en niños con epilepsia y CET:**
    - Dosis de inicio: 0,05 mg/Kg/día
    - Aumentos cada 1-2 semanas
    - Dosis final: 0,15 mg/Kg/día
    - Niveles séricos eficaces: 5-10 ng/ml
    - EAs: leucopenia/neutropenia, estomatitis, mucositis
      - Dosis dependiente: >0,2 mg/Kg/día
      - Niveles dependiente: >11 ng/ml
    - Respuesta con reducción de crisis en un 75-90%

**Everolimus (RAD001) es un macrólido con estructura similar a Rapamicina  
Actúa también como inhibidor selectivo de la SER/THR quinasa mTOR**



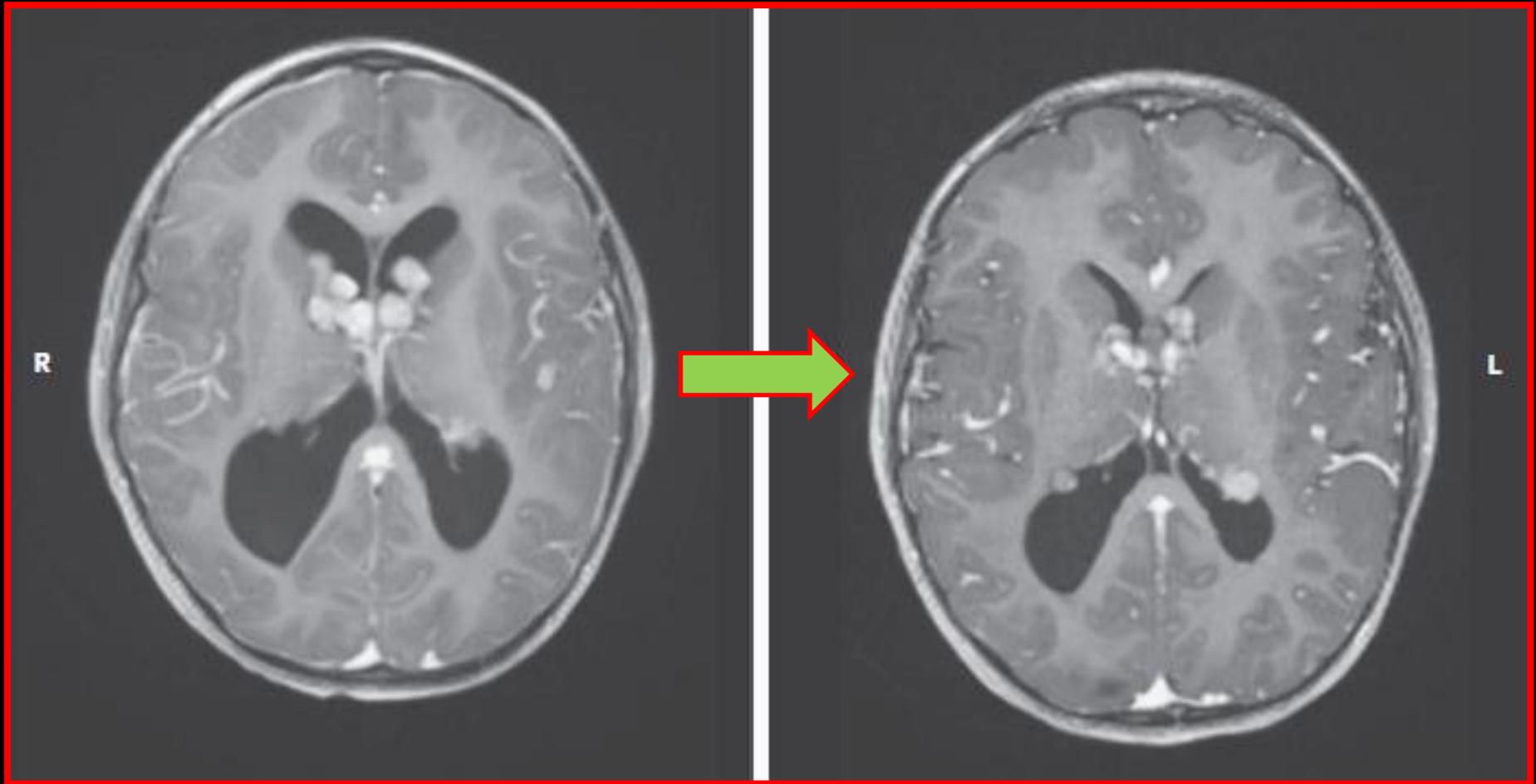
# mTOR y TEA-7:

## Everolimus como inhibidor mTOR



- **Potencial utilidad en el CET humano:**
  - **Tratamiento astrocitomas SEGA → N=28 casos**
    - Dosis: 3 mg/m<sup>2</sup>. Niveles séricos: 5-15 ng/ml
    - Reducción volumen tumoral a los 6 meses:
      - Comienza efectos a los 3 meses
      - Reducción en un 30%: 75% de los tratados
      - Reducción en un 50%: 32% de los tratados
      - No nuevas lesiones. No hidrocefalia. No síndrome HIC
    - Descenso crisis y mejoría EEG en un 60% !!!!
    - Mejoría calidad de vida global
    - EAs: estomatitis, bronquitis, sinusitis, leucopenia

# Respuesta Astrocitoma SEGA al Everolimus



**Krueger-2010**

- Of the 16 patients with >1 seizure in the 6 months prior to enrollment who had video-EEG data collected:
  - Nine patients had decreased seizure frequency (across all types of seizure).
  - Six patients had no change in seizure frequency (all were event-free at both time points).
  - One patient had an increase in seizure frequency.
- The median change in the number of captured electroclinical and electrographic seizures per 24-h period was  $-1.0$  (range  $-17.0$  to  $10.8$ ;  $P = .022$ ) (**Figure 3**).

Figure 3. Total seizures per 24 hours (based on video electroencephalography data).

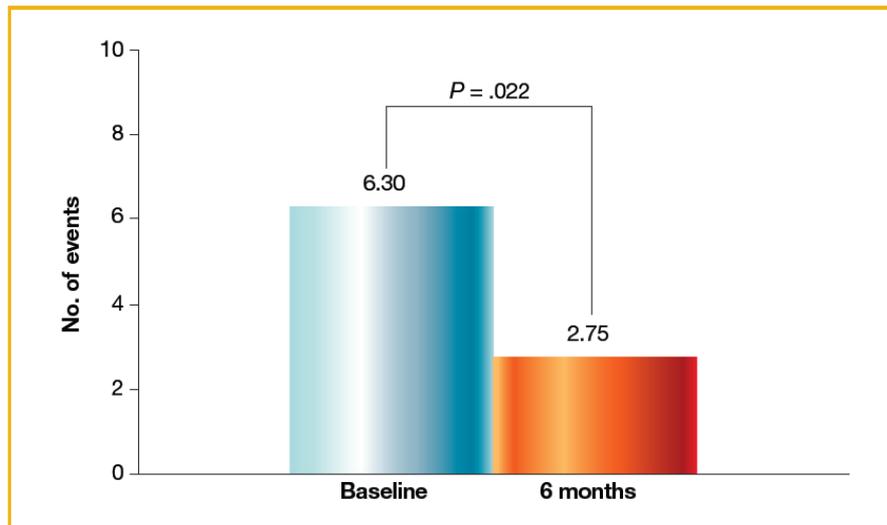
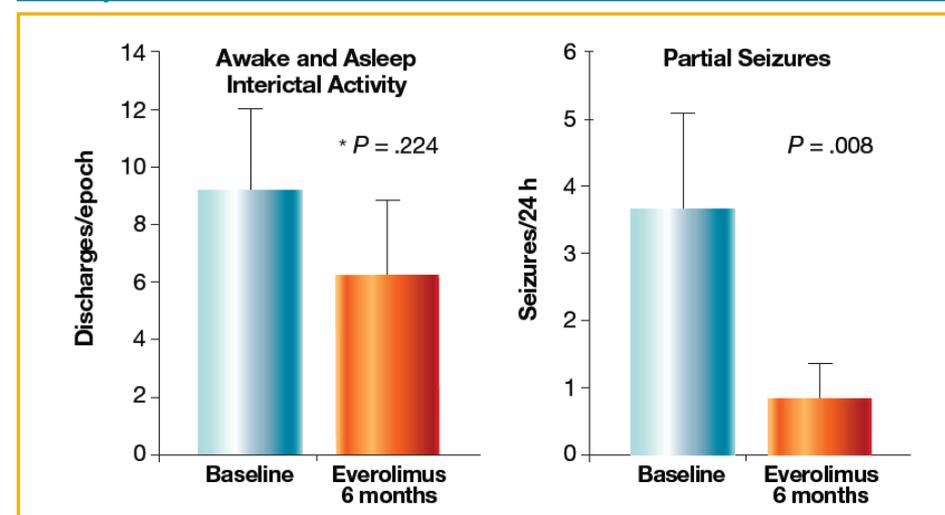


Figure 4. Interictal epileptiform discharges and partial seizures in everolimus-treated patients at baseline and 6 months.

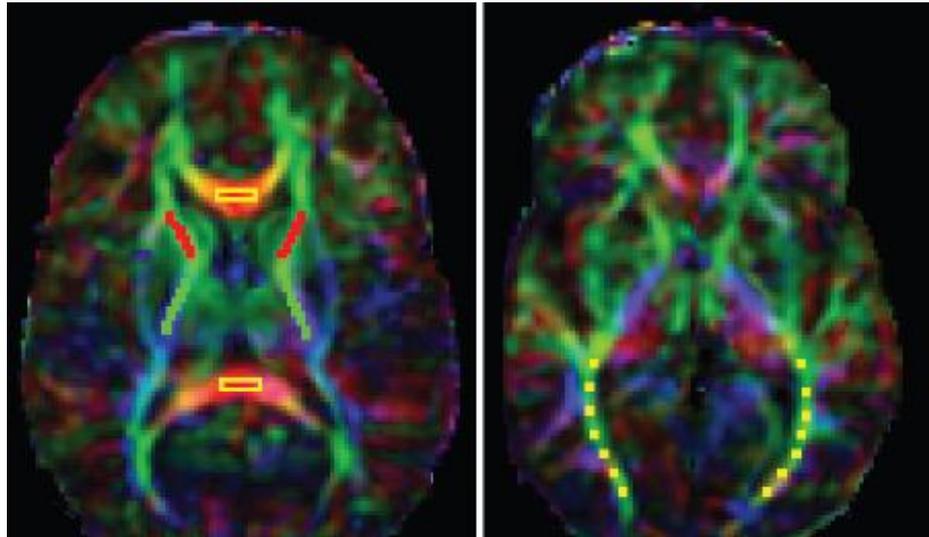


# Tillema et al: Effect of Everolimus on Normal-Appearing White Matter in Patients With Tuberous Sclerosis (TS)

**Objectives:** This subgroup analysis investigated potential changes in the normal-appearing white matter in patients from this study

## Methods:

- Patients aged  $\geq 3$  years with a definitive TS diagnosis and evidence of serial SEGA growth (on MRI) were treated with everolimus 3 mg/m<sup>2</sup>/d orally
- MRI scans were performed at baseline and at 3, 6, and 12 months
- DTI imaging was used to calculate fractional anisotropy (FA) and axial, radial, and mean diffusivity within regions of interest (highlighted below in red and yellow boxes) in the normal-appearing white matter



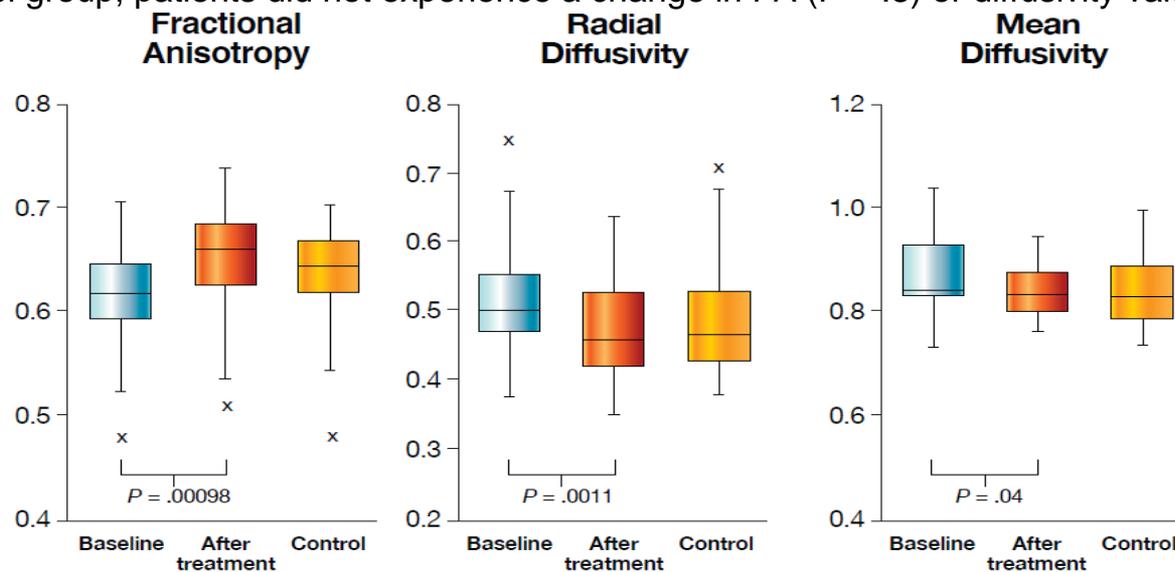
Presented at the 64th Annual Meeting of the American Epilepsy Society (AES)  
December 3-7, 2010; San Antonio, Texas

Tillema-2012

# Tillema et al: Effect of Everolimus on Normal-Appearing White Matter in Patients With Tuberous Sclerosis (TS)

## Results:

- Corpus callosum, internal capsule, and geniculocalcarine tract showed a significant increase in FA values compared to baseline at 12-18 months
- The mean FA of combined ROIs increased by 0.04 compared to baseline with 12-18 months of everolimus
- Changes in FA values were driven by a significant decrease in radial diffusivity compared to baseline after 12-18 months
  - Axial diffusivity remained stable throughout treatment ( $P = .57$ )
- In the control group, patients did not experience a change in FA ( $P = .8$ ) or diffusivity values during a comparable interval



**Conclusions:** This change in fractional anisotropy is driven by a change in radial diffusivity. Radial diffusivity has been associated with the thickness, permeability and integrity of the myelin sheath, thus the changes in radial diffusivity with everolimus may represent improved myelination

# Derivados de Rapamicina

Transición de G1-S  
en ciclo celular

Efectos en  
apoptosis

mTOR

BAD

4E-BP1

Ciclina D1

p34

Ciclina E

BCL2

p27

p53

# ¿Un tratamiento dirigido?

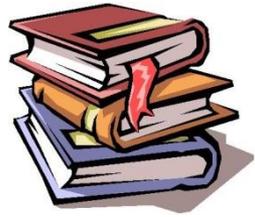


- La restauración del defecto molecular de la vía mTOR puede mejorar la función neurocognitiva y social, incluso cuando se trata a animales adultos, sugiriendo que las anomalías patofisiológicas ligadas a la ET en el cerebro ya maduro contribuyen al fenotipo neurológico evolutivo de estos modelos animales → **potencial reversibilidad**.
- Estos descubrimientos nos inducen a pensar que la “ventana terapéutica” en los TEA de la ET puede ser más amplia que lo que se había descrito previamente (de forma similar a FRAX).

# Conclusiones

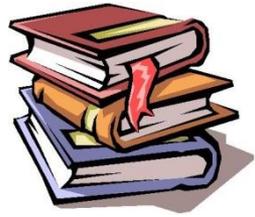


# Conclusiones-1



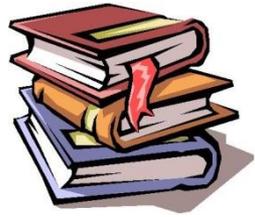
- La alta incidencia de epilepsia y autismo en la ET hacen de esta enfermedad el modelo genético sindrómico idóneo para entender cuál es la posible relación entre epileptogénesis, epilepsia y desarrollo de autismo o regresión autista.

# Conclusiones-2



- El mejor conocimiento de los mecanismos patogénicos involucrados en el desarrollo del autismo en la ET, principalmente la actuación de la vía mTOR en sinaptogénesis, plasticidad sináptica y epileptogénesis, puede ayudar en la selección de dianas terapéuticas específicas y realizar así estrategias de tratamiento más eficaces.
- Los fármacos antagonistas de la vía mTOR, como rapamicina y everolimus, suponen una nueva vía terapéutica para estos pacientes con autismo y ET.

# Conclusiones-3



- No obstante, se dispone aún de pocos datos para conocer cuál es el perfil real de eficacia y seguridad de estos fármacos inhibidores de mTOR en el tratamiento de pacientes con ET y autismo.
- Es necesario disponer de estudios aleatorizados controlados con placebo en pacientes con ET y autismo, con o sin epilepsia, para saber en qué tipo de pacientes y en qué momento de la evolución natural de la enfermedad podemos usar estos fármacos de forma eficaz y segura.



**Hay futuro...**