

Síndrome Smith Magenis-SMS: antecedentes y equipos de investigación actuales, revisión bibliográfica

DOI: 10.5281/zenodo.13926764

Bujan-Vidales, K.

*"Síndrome Smith Magenis-SMS:
antecedentes y equipos de investigación actuales, revisión bibliográfica"*

SANUM 2024, 8(4) 72-83

AUTORA

Karmele Bujan Vidales.
Doctora por la Universidad del País Vasco - Euskal Herriko Unibertsitatea UPV-EHU con la tesis La formación de directivos en ejercicio de niveles no universitarios análisis de un caso 1999. Dirigida por Dr/a. Joaquín Gairín Sallán. Profesora e Investigadora entre 1988-2017 en la Facultad de Educación, Filosofía y Antropología de la UPV:EHU del Campus Gipuzkoa en el Departamento de Didáctica y Organización Escolar. Actualmente Profesora e investigadora universitaria jubilada. País Vasco. España.

Correspondencia:

karmele.bujan@ehu.es

Tipo de artículo:

Artículo de revisión

Sección:

Trastornos genéticos.
Neurología

F. recepción: 18-06-2024

F. aceptación: 05-09-2024

DOI: 10.5281/zenodo.13926764

Resumen

Presentamos un recorrido de la investigación del Síndrome Smith Magenis-SMS iniciada en la década de los 80 del siglo pasado. Proseguimos entrados en el siglo XXI con la consolidación de los grupos de investigación en países norteamericanos Italia e Inglaterra. Las líneas de investigación sobre SMS que han perfilado son: trastornos de sueño, obesidad, atención hacia los hermanos y cuidadores de SMS, centros hospitalarios de referencia, investigación básica e investigación clínica.

Palabras clave:

Síndrome de Smith-Magenis;
RAI1;
17p11.2;
Grupos de Investigación.

Smith Magenis Syndrome-SMS: background, current research teams and bibliographic review abstract

Abstract

We present an overview of the research into Smith Magenis Syndrome-SMS that began in the 1980s. We continue into the 21st century with the consolidation of research groups in North American countries, Italy and England. The lines of research on SMS that have been outlined are: sleep disorders, obesity, care for siblings and caregivers of SMS, reference hospital centers, basic research and clinical research..

Key words:

Smith-Magenis Syndrome;
RAI1;
17p11.2;
Research Groups.

Introducción

En una entrevista, la presidenta de ASME—Asociación Smith Magenis de España, Raquel Planchuelo, (1) señalaba que “apenas existe investigación” a nivel estatal. Rastreando equipos de investigación en otros países extranjeros, vemos que en los Estados Unidos, Canadá, Italia y Reino Unido, existen equipos de investigación consolidados. Daremos a conocer en este texto la trayectoria de dichos equipos y sus líneas de investigación sobre el síndrome Smith Magenis llevada a cabo en los últimos 5 años. Es necesario que los pacientes de SMS y sus parientes, además de la sociedad en general; estén informados periódicamente del curso de las investigaciones SMS que se están desarrollando. Consideramos que cada año habría que hacer la recopilación de las publicaciones de mayor relevancia y desmenuzar su contenido para transmitirlo de modo comprensible a las personas que no son científicos del ámbito de la salud. Concretamente, hay barreras comunicativas que superar, no solo debido al desconocimiento del idioma en que están publicados los artículos científicos, generalmente en inglés; sino por el nivel técnico, en el que esta expresado su contenido para la comunidad científica, sin tener en cuenta, a la población en sentido amplio. (2).

Material y Método, Metodología

Para elaborar este trabajo, hemos llevado a cabo una investigación de revisión bibliográfica y de artículos científicos presentados en Symposiums internacionales de investigación acerca del Síndrome Smith Magenis, que han tenido lugar en los últimos 5 años, entre 2019 y 2023.

También se han consultado una serie de artículos principalmente en la base de datos PubMed (Medline),

ya que destaca como una opción óptima debido a su extenso repositorio de artículos médicos y de la salud. Las consultas de búsqueda incluyeron combinaciones de los siguientes términos: “Síndrome de Smith-Magenis”, “RAI1”, “17p11.2” “grupos de investigación”. La búsqueda se limitó a los años entre el 2019 y 2023, pero no hubo restricciones de idioma. Utilizamos a su vez, las herramientas de búsqueda de PubMed para filtrar de forma eficaz los estudios relevantes, evitando la sobrecarga de información y asegurando la pertinencia de los resultados extraídos.

Resultados

1.- Recorrido de la investigación del Síndrome Smith Magenis: antecedentes.

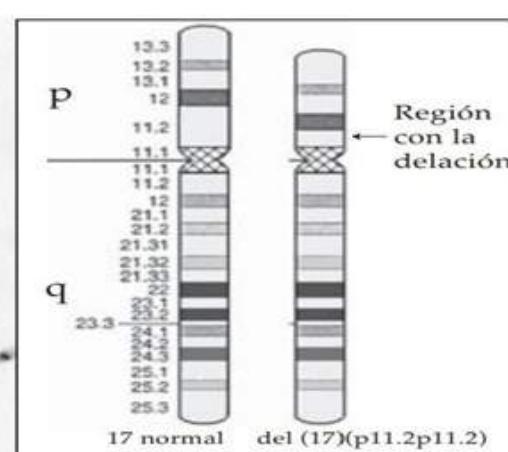
Fue descubierto en 1982 por Ann CM Smith, consejera de genética, quien describió dos individuos con una delección o perdida en el brazo corto del cromosoma 17. Cuatro años más tarde, Ann Smith y Ellen Magenis, profesora de genética molecular, ampliaron el trabajo anterior incluyendo nueve pacientes y delinearon los rasgos del Síndrome denominándolo SMS-Smith Magenis Syndrome.

El Smith-Magenis Syndrome (SMS) es un trastorno genético complejo caracterizado por una discapacidad intelectual variable, trastornos del sueño, anomalías craneofaciales y esqueléticas, trastornos conductuales, y retraso motor y del habla. (3)

El Síndrome Smith Magenis es fortuito, no hereditario, y tiene una incidencia de 1 entre 25.000 recién nacidos. En la mayoría de los casos el 90% corresponde a una microdelección o perdida de un segmento en el cromosoma 17 (ver Figura 1). En el 10% restante la causa del SMS es debida a una mutación del gen denominado RAI1.



Cuadro 1.1



Cuadro 1.2

FIGURA 1. Cuadro 1.1-Cariotipo del cromosoma 17 normal y la del(17)(p11.2p11.2) Cuadro 1.2-Esquema de la delección intersticial del cromosoma 17 (4)

La confirmación diagnóstica consiste en la detección de una microdeleción en 17p11.2, dando lugar a una pérdida de un máximo de 80 genes donde se encuentra sistemáticamente la ausencia del gen RAI1- Retinoic Acid Induced 1.

El esquema de la Figura 2 muestra la región SMS con los genes más representativos. Las barras de colores sólidos muestran las eliminaciones 17p11.2. Téngase en cuenta que todas las eliminaciones incluyen el gen RAI1, que se muestra en rojo.

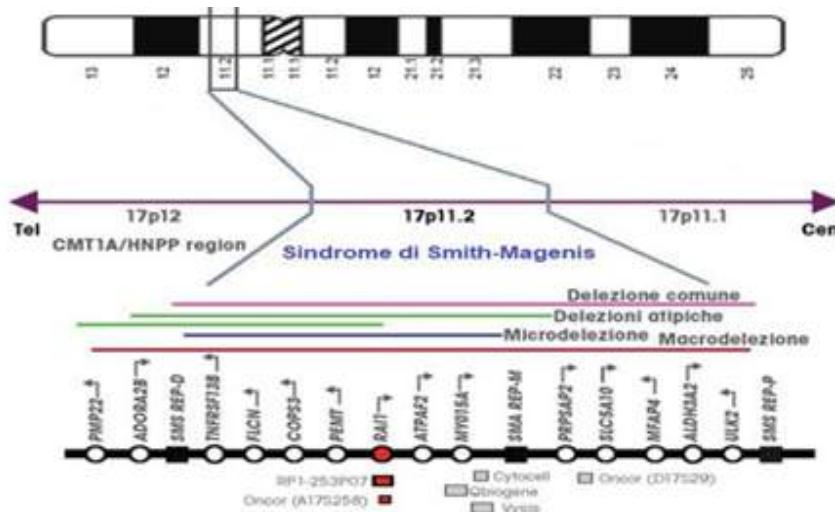


Figura 2: La región de SMS en 17p11.2. (5)

Fue la Dra. Sarah Elsea en 2005 (6) en Baylor College of Medicine (Texas, EEUU) trabajando con ratones quien puso de relieve que el gen RAI1 es, de hecho, el principal gen responsable de los trastornos específicos relacionados con el síndrome Smith Magenis, por lo que es de suma importancia centrarse en este gen en particular, para mejorar las condiciones de vida de los pacientes de Smith Magenis.

En el año 2013 (7) se puso en marcha un proyecto de terapia génica que dirigió la mencionada Dra. Sarah Elsea y Seng Cheng, jefe de Investigación de Enfermedades Raras de Sanofi Genzyme. Participaron en dicho proyecto los miembros del consejo científico de SMSRF-Smith Magenis Research Fondation (Fundación para la Investigación de Smith Magenis).

El Laboratorio de Elsea además de la terapia genética ha investigado los trastornos del sueño (8), la obesidad (9) y demás problemáticas específicas (10) que tienen las personas con SMS con el fin de mejorar su calidad de vida.

2.- Equipos consolidados de investigación de Smith Magenis en la actualidad en Reino Unido, Italia, Canadá y EEUU: trayectoria que han realizado en los últimos cinco años.

Presentamos a continuación los equipos ingleses, italianos y norteamericanos de investigación sobre SMS que están operando en la actualidad.

En el Reino Unido- U.K. el grupo CEREBRA, que trabaja con niños que tienen problemas neuronales, hizo el pasado diciembre del 2023, un Webinar o seminario

web, con el título "SMS research: where we are and where we are going" (Investigación SMS: donde estamos y hacia donde vamos) (11) en el cual se presentó la investigación sobre SMS que la Fundación SMS U.K y Cerebra Network-Red han liderado en los últimos 10 años. En definitiva, familias que teniendo hijos con SMS y reciben apoyo de la Fundación SMS U.K., han estado colaborando activamente en las investigaciones lideradas por los especialistas en problemas neuronales de CEREBRA. Mencionamos a los participantes del Webinar: Dra. Caroline Richards (12), profesora asociada de trastornos del neurodesarrollo, Universidad de Birmingham, la Dra. Stacey Bissell (13) (14), profesora adjunta, Facultad de Psicología, Universidad de Birmingham, Sr. Rory O'Sullivan (15), investigador de doctorado, Facultad de Psicología, Universidad de Birmingham. Se escucharon a las familias de SMS sobre sus experiencias al participar en investigaciones y tuvo lugar una discusión abierta sobre las prioridades para futuras investigaciones. Se compartió así mismo, un nuevo estudio de SMS sobre la esperanza de vida, abierto a los cuidadores de todos los niños y adultos con SMS. A su vez se expusieron dos proyectos, BEOND (16) que está dirigido mayormente a los cuidadores; y CEREBRA sleep study (estudio sobre el sueño) (17).

El equipo italiano inició su andadura con la Doctora Pennuto Maria, quien desde 2017 es Profesora Asociada de la Universidad de Padova (Italia) y a su vez Directora adjunta del Instituto de Medicina Molecular del Véneto (VIMM) en Padova. La Doctora Pennuto Maria, en primer lugar, propuso a la Asociación Smith Magenis Italy

que participase en el proyecto que iba a presentar en la Convocatoria de subvenciones para la investigación, promovida por la Fundación Just Italy (18). Fué en el més de marzo del 2021 cuando la Fundación Just Italy dió a conocer el resultado, ofreciendo 300.000€ para investigar el SMS a lo largo de tres años.

La Doctora Pennuto Maria, se encuentra a día de hoy dirigiendo un grupo multidisciplinar de investigación SMS italiano en su totalidad. Concretamente en él colaboran ofreciendo habilidades específicas de biología molecular -VIMM Padua-, en biología celular -Instituto Casa Sollievo della Sofferenza-Mendel en Roma, Prof. Angelo Luigi Vescovi y Dra. Jessica Rosati (19) quien además forma parte de la Fundación Revert Onlus de Milan para investigar células madre cerebrales-, en la práctica clínica -Policlinico Gemelli di Roma, Prof. Giuseppe Zampino y Dra. Roberta Onesimo- (20) (21), y contribuyen además, los familiares de niños que padecen la enfermedad rara relacionada con el gen RAI1 -Asociación Smith-Magenis Italia- (22).

Existe además otro grupo de investigación en la región de Umbría que está liderado por el Presidente de la Asociación Smith-Magenis-ASM17, Pietro Marinelli. El inició una recogida de fondos para la investigación partiendo de la ayuda ofrecida por la familia Ginocchini hasta alcanzar 30.000€(23). Con estos fondos encaminaron el 29 de Febrero de 2024 el proyecto de investigación que llevaran a cabo. Participan el Doctor Paolo Prontera, médico genetista del centro de ámbito regional de genética médica del Hospital Santa María de la Misericordia de Perugia; en colaboración con el Profesor Cataldo Arcuri, de la Sección Anatomía Humana del Departamento di Medicina, de la Universidad de Estudios de Perugia. Su investigación girará sobre el gen RAI1, considerado el causante principal de las alteraciones que padecen quienes tienen el Síndrome Smith Magenis. (6)

Por lo que respecta a los investigadores norteamericanos ellos pertenecen a SMSRF_Smith Magenis Research Foundation (Fundación para la Investigación SMITH MAGENIS). Fué creada por dos madres Jennifer y Missy en 2010 con el objetivo de recoger fondos para la investigación del síndrome SMS. En la actualidad, sus tres centros de investigación SMS están localizados en tres universidades, una de Canadá y dos en EEUU. (24)

En la Universidad McGill (Montreal-Canada), Departamento de Neurociencia, se encuentra el laboratorio HUANG que se inauguró en otoño de 2019 y está dirigido por Wei-Hsiang Huang (25). Cuenta con un presupuesto anual de 75,000 dólares. En la Universidad de Yale (Connecticut-EEUU), Instituto Kavli de Neurociencia se encuentran a cargo de la investigación SMS : Michael J. Higley, MD, PhD/Jessica A. Cardin, PhD (26). El tercer y último foco de investigación SMS está situado en Universidad de Michigan (Michigan-EEUU) y está liderado por Michael Sutton, PhD/Shigeki Iwase PhD ambos neurobiólogos (27). Cada uno de estos dos últimos laboratorios están sostenidos con una financiación que oscila entre 75.000 y 100.000 dólares respectivamente.

Otro procedimiento para recaudar fondos es por medio de la WEB de SMSRF, que divulga cada año la campaña Steps Move Science- Los pasos mueven la ciencia, para crear conciencia sobre la enfermedad SMS y recibir donaciones para la investigación sobre SMS que están llevando a cabo. (28)

A su vez SMSRF está afiliada con otras Asociaciones internacionales SMS como son: PAS à Pas con Alexia, en Francia, Smith Magenis Méjico y la Asociación Smith Magenis 17 de Francia, aportando así un enfoque global a los avances acerca de la investigación SMS. (29)

Los investigadores de SMSRF participan periódicamente en un Symposium Internacional para investigadores que organiza SMRF junto a PRISMS-Parents and Researchers interested in Smith Magenis (Padres e Investigadores interesados en Smith Magenis). Su próximo Symposium, el onceavo, será este año 2024, el 10 y 11 de Julio en Hyatt Regency en Dallas (30). Fué en el año 2019 cuando se celebró el décimo de los Symposiums SMSRF de Investigación SMS. Las investigaciones presentadas fueron clasificadas según estas especialidades: Sueño, Cuidados Clínicos, Hermanos y cuidadores, Investigación Básica e Investigación Clínica.(31)

Antes de concluir este apartado, apuntamos las investigaciones que a nivel del Estado Español se han realizado y las que continúan su curso en la actualidad. Desde el área fundamentalmente psicopedagógica se desarrollo en el año 2009 el proyecto "Descripción neuropsicológica intersindrómica en enfermedades genéticas de baja frecuencia por microdeleción: síndrome de Williams y Smith-Magenis" cuya investigadora principal fue Montserrat Fernández Prieto (32). Subvencionó dicho proyecto la Fundación Alicia Koplowitz y participaron en él las familias de ASME . Respecto a los últimos cinco años, señalamos que en 2019 fué presentada la tesis titulada "El nivel fónico de la población con Síndrome de Smith Magenis: particularidades fonatorias y fonético-fonológicas. Comparativa con Síndrome de Williams, Síndrome de Down y desarrollo típico" cuya autora es Irene Hidalgo y la directora Montserrat Fernández Prieto (33), ambas profesoras de la Universidad Complutense de Madrid. Esta línea de investigación centrada en dar apoyo a los trastornos del habla de quienes tienen Smith Magenis ha dado origen a otros trabajos de indagación (34) (35) (36) (37). Mas recientemente sus publicaciones se centran en los trastornos del sueño de los pacientes con SMS. (38)

Cuadro resumen de los equipos de investigación SMS ingleses, italianos y norteamericanos mencionados, detallando el número de sus respectivos artículos científicos publicados en los últimos 5 años y según estas 6 especialidades: Sueño, Obesidad, Cuidados clínicos, Cuidadores y hermanos, Investigación básica e Investigación clínica.(SMSRF,2019). Añadimos al encabezamiento del cuadro, al equipo de investigación del Estado Español liderado por Irene Hidalgo y Montserrat Fernández Prieto quienes han investigado sobre todo los trastornos del habla.

País	Centros Asociación	Investigadores Colaboradores	Años	Ayudas Fondos anuales	n.º Artículos publicados por Especialidades entre 2019-2023 con número de referencia bibliográfica			Inves. Clínica
					Habla	Sueño	Obesidad	
1-Estado Español	Universidad Complutense Madrid ASME-Asociación Smith Magenis España	Hidalgo, I y Fernandez, M. Presidenta: Raquel Piauchuelo	2019/2022	33/34/ 35/36/37	38			
2-Reino Unido	Universidad Birmingham CEREBRA Centro desórdenes del neurodesarrollo	Agar, G.; Trickett, Bissell, S.; Moss, J.; Richards, C.			(39) (40)			(41) (42)
U.K.	Universidad Surrey CEREBRA							
	Aston University CEREBRA	Waite, J.						
	The Smith Magenis Syndrome Foundation U.K.							
3-Italia	Universidad de Estudios de Península Hospital Santa María de la Misericordia de Perugia Asociación ASM17	Prof. Cataldo Arain Dtor Paolo Prontera	2023	30.000€				
		Presidente Pietro Marnelli y Familia Ginocchini						
	Universidad de Padova. Instituto de Medicina	Dra Pennuto Maria	2021/2023	300.000€ (3 años)				(43) (44)

	Molecular del Veneto (Padova)				
4-Italia	Instituto Casa Sollievo della Soferenza-Mendel Roma	Prof Angelo Luigi Vescovi; Dra Jessica Rosati			(45) (46)
	Fundación Revert-Onlus Milan	Dra Jesich Rosati			(47) (48)
	Policlinico Gemelli di Roma	Prof Giuseppe Zampino; Dra Roberta Onestino			
	Asociación Smith Magenis Italy Onlus	Presidenta Stefania Arienti			
5-Canadá	PRISMS/SMSRF: Universidad Michigan	Michael Sutton PhD; Shigeki Iwase Phd	2019 2023	100.000	
6-EUU	PRIMSS- Baylor College of Medicine	Dra Sarah Elsa		(49) (50)	(51) (52) (53) (58)
7-EUU	SMSRF Universidad McGill Montreal	Dtor Wei Hsiang Huang	2019 2023	75.000-\$	(60) (61) (54) (55)
8-EUU	SMSRF. Universidad de Yale Instituto Kavli	Michael J. Higley MD Jessica A. Cardin, PhD	2019 2023	75.000\$	(69) (70) (71) (72) (73)

Discusión

La mayoría de las investigaciones sobre SMS tienen lugar en los Estados Unidos y Canadá, concretamente en la actualidad están operando tres grupos de investigación en EEUU y uno en Canadá. En España, apenas se investiga sobre SMS, y en la revisión únicamente aparecen seis trabajos realizados por investigadores españoles. Sin embargo en Italia se han creado dos grupos de investigación consolidados y en Inglaterra existe uno. Todos los grupos de investigación mencionados son multidisciplinares y colaboran en ellos personal investigador universitario, personal sanitario de hospitales de referencia para los pacientes de SMS, y también, familias con hijos que tienen SMS y pertenecen a una Asociación SMS creada en el país.

Discussion

Most research on SMS takes place in the United States and Canada, specifically three research groups are currently operating in the US and one in Canada. In Spain, there is hardly any research on SMS, and only six works carried out by Spanish researchers appear in the review. However, two consolidated research groups have been created in Italy and one exists in England. All of the aforementioned research groups are multidisciplinary and include university research staff, health personnel from reference hospitals for SMS patients, and also families with children who have SMS and belong to an SMS Association created in the country.

Conclusión

Otro modo de crear conciencia de la situación de las enfermedades raras como el Síndrome Smith Magenis es hacer difusión periódica de la actividad investigadora que se está realizando a nivel nacional e internacional. Seguir de cerca los Simposios de investigación sobre SMS, hacer revisiones bibliográficas actualizadas y compartir dicha información con las familias que tienen hijos con SMS es una labor primordial. Un ejemplo a seguir es la Asociación PRISMS en donde padres e investigadores comparten intereses comunes en torno al Síndrome Smith Magenis.

Conclusion

Another way to raise awareness of the situation of rare diseases such as Smith Magenis Syndrome is to periodically disseminate the research activity that is being carried out nationally and internationally. Closely following the research symposiums on SMS, conducting updated bibliographic reviews and sharing this information with families who have children with SMS is an essential task. An example to follow is the PRISMS Association where parents and researchers share common interests around Smith Magenis Syndrome.

Declaración de transparencia

La autora del estudio asegura que el contenido de este trabajo es original y no ha sido publicado previamente ni está enviado ni sometido a consideración a cualquier otra publicación, en su totalidad o en alguna de sus partes.

Fuentes de Financiación

Sin fuentes de financiación.

Conflictos de intereses

Sin conflictos de intereses.

Publicación

El presente artículo no ha sido presentado como comunicación oral-escrita en ningún congreso o jornada.

Bibliografía:

- (1) López Albendea,G. (2021). Síndrome de Smith-Magenis. Cuidateplus. <https://cuidateplus.marca.com/enfermedades/raras/sindrome-de-smith-magenis.html>
- (2) Díaz-Faes, Adrián A Investigador de INGENIO (CSIC-UPV) (2023)Comunicación científica y política pública: oportunidades y desafíos para mejorar la interacción entre ciencia y sociedad. Universidad Politécnica de Valencia-UPV.<https://innovacion.upv.es/es/comunicacion-cientifica-politica-publica/>
- (3) ORPHANET.(2018) El síndrome de Smith-Magenis – Enciclopedia Orphanet de la Discapacidad www.orpha.net/data/patho/Han/

- Int/es/SindromeSmithMagenis_Es_es_HAN_ORPHA819.pdf
- (4) Bronberg, R., Ziembar,M., Drut,M., Goldschmidt, E., (2008) Síndrome de Smith-Magenis: comunicación de un caso y revisión de la bibliografía. Archivos Argentinos de Pediatría 106(2):143-154. <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2008/v106n2a09.pdf>
- (5) Elsea, SH., Girirajan S., Smith –Magenis syndrome. European Journal of Human Genetics (2008) 16, 412–421 <https://www.nature.com/articles/5202009.pdf>
- (6) (26) Girirajan S, Elsas LJ 2nd, Devriendt K, Elsea SH. RAI1 variations in Smith-Magenis syndrome patients without 17p11.2 deletions. J Med Genet. 2005 Nov;42(11):820-8. doi: 10.1136/jmg.2005.031211. Epub 2005 Mar 23. PMID: 15788730; PMCID: PMC1735950.
- (7) Slager R.E., Newton T.L., Vlangos C.N., Finucane B., Elsea S.H. (2003) Mutations in RAI1 Associated with Smith-Magenis Syndrome. Nat. Genet. 33:466–468. doi: 10.1038/ng1126.
- (8) Kaplan KA, Elsea SH, Potocki L.(2020). Management of Sleep Disturbances Associated with Smith-Magenis Syndrome. CNS Drugs. 2020 Jul;34(7):723-730. doi: 10.1007/s40263-020-00733-5. PMID: 32495322.
- (9) Elsea SH, Rebecca H.(2022) Foster,Relationships between food-related behaviors, obesity, and medication use in individuals with Smith-Magenis syndrome,Research in Developmental Disabilities, Volume 127,104257,ISSN 0891-4222, <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2022.104257>
- (10) Wilson, Th., Franciskovich, R., Dianne, A., Elsea, S. (2019) Engaging SMS Families in Information Sharing and Data Collection <https://www.prisms.org/research/2019-sms-research-symposium/abstracts/#abs-clinical-care-5>
- (11)CEREBRA (2023) SMS research: Where we are and where we're going (Cerebra Webinar). En <https://www.youtube.com/watch?v=weSTMig9Q8E>
- (12) Agar,G., Oliver, Ch., Spiller, J., Richards, C., (2023) The developmental trajectory of sleep in children with Smith-Magenis syndrome compared to typically developing peers: a 3-year follow-up study, SLEEP Advances, Volume 4, Issue 1, , zpad034,<https://doi.org/10.1093/sleepadvances/zpad034>
- (13) Bissell, S., (2019). Caregiver experiences of sleep management difficulties in Smith-Magenis syndrome.<https://www.prisms.org/research/2019-sms-research-symposium/abstracts/#abs-caregivers-siblings-1>
- (14) Agar, G., Bissell, S., Wilde, L. et al. (2022). Caregivers' experience of sleep management in Smith–Magenis syndrome: a mixed-methods study. Orphanet J Rare Dis 17, 35 . <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02159-8>.
- (15) O'Sullivan, R., Bissell, S., Agar, G. et al. Exploring an objective measure of overactivity in children with rare genetic syndromes. J Neurodevelop Disord 16, 18 (2024). <https://doi.org/10.1186/s11689-024-09535-y>
- (16) SMS Foundation UK. (2022) Launch of 'Beond' a new project with our partners at the Cerebra Network. <https://smith-magenis.org/launch-of-beond-a-new-project-with-our-partners-at-the-cerebra-network/>
- (17) CEREBRA (2024). Cerebra Sleep Project Study. <https://cerebra.org.uk/research/cerebra-sleep-project-study/>
- (18) Fundación JUST ITALY Mayo 12, 2021.<https://www.vimm.it/just-italia-foundation-supports-vimm-research-on-rai1-gene/>
- (19) Cipolla C, Sessa L, Rotunno G, Sodero G, Proli F, Veredice C, Giorgio V, Leoni C, Rosati J, Limongelli D, et al.(2023) Metabolic Profile of Patients with Smith-Magenis Syndrome: An Observational Study with Literature Review. Children. 10(9):1451. <https://doi.org/10.3390/children10091451>
- (20) Giuseppe Zampino, G., Onesimo, R., Mariotti, P., (2020) Sindrome di Smith Magenis. Società Italiana di Pediatria. <https://sip.it/2020/12/02/sindrome-di-smith-magenis/>
- (21) Onesimo,R., Leoni,Ch., Proli, F, et al (2019) La sindrome di Smith-Magenis: fenotipo comportamentale e profilo metabolico. La rivista italiana delle malattie rare.<https://www.malattierare.eu/pages/rivista/La-sindrome-di-Smith-Magenis-fenotipo-comportamentale-e-profilo-metabolico-idA65>
- (22) Malatesta, A. (2023). Come si vive con la sindrome Smith-Magenis? Famiglie collaborano a Linee Guida. B-HOP Magazine . <https://www.b-hop.it/buenavivir/come-si-vive-con-la-sindrome-smith-magenis-famiglie-collaborano-a-linee-guida/>
- (23) Perugia Today (2023) Ospedale di Perugia, sulla rara sindrome di Smith Magenis Università e Azienda si mobilitano per la ricerca. <https://www.perugiatitoday.it/attualita/sindrome-di-smith-magenis-l-umbria-per-la-ricerca.html>
- (24) Smith Magenis Research Foundation. (2024). History, Research, <https://smsresearchfoundation.org/about-us/>
- (25) Smith Magenis Research Foundation. (2024) Research Grant at McGill University (Extended). <https://smsresearchfoundation.org/mcgill/>

- (26) Smith Magenis Research Foundation (2024) Research at the heart of our mission. Our progress. <https://smsresearchfoundation.org/research/>
- (27) Smith Magenis Research Foundation (2024). University of Michigan Research. <https://smsresearchfoundation.org/research/university-of-michigan-research/>
- (28) Smith Magenis Research Foundation (2024). Steps move science virtual walk. <https://smsresearchfoundation.org/steps-move-science-walk/>
- (29) Smith Magenis Research Foundation. (2024) Collaborations and partners <https://smsresearchfoundation.org/collaborations-and-partners/>
- (30) PRISMS (2024) Prisms Research Symposium. <https://www.prisms.org/research/2024-sms-research-symposium/>
- (31) PRISMS (2019). 2019 SMS Research Symposium. <https://www.prisms.org/research/2019-sms-research-symposium/>
- (32) Fernández Prieto, Montserrat (2009) Título del proyecto: «Descripción neuropsicológica intersindrómica en enfermedades genéticas de baja frecuencia por microdeleción: Síndrome de Williams y Smith-Magenis. Ayuda otorgada por la Fundación Alicia Koplowitz en la Convocatoria de Ayudas a la investigación en psiquiatría de la infancia y la adolescencia y en neurociencias. <https://fundacionalicakoplowitz.org/beca-otorgada/ayudas-a-la-investigacion-en-psiquiatria-de-la-infancia-y-adolescencia-y-en-neurociencias/>
- (33) Hidalgo, I., (2019). El nivel fónico de la población con síndrome de Smith Magenis: particularidades fonatorias y fonético-fonológicas. Comparativa con síndrome de Williams, síndrome de Down y desarrollo típico. Tesis dirigida por Garayzábal, E., Universidad Autónoma de Madrid. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=238354>
- (34) Garayzábal-Heinze, E.; Hidalgo-De La Guía, I.; Giacheti, C.; Freitas, N. (2020). Speech and Language Characteristics in Smith Magenis Syndrome: Case Report. Revista de Logopedia, Foniatria y Audiología, 42(2), 62-72. <https://doi.org/10.1016/j.rlfa.2020.09.006>
- (35) Hidalgo-De la Guía, I. Garayzábal-Heinze, E., & Gómez-Vilda, P. (2020). Voice Characteristics in Smith–Magenis Syndrome: An Acoustic Study of Laryngeal Biomechanics. Languages, 5(3), 31. <https://www.mdpi.com/2226-471X/5/3/31/htm>
- (36) Hidalgo-DelaGuía,I.,Garayzábal-Heinze,E.;Gómez-Vilda, P., Martínez-Olalla, R. y Palacios-Alonso, Daniel. (2021). Acoustic Analysis of Phonation in Children with Smith Magenis Syndrome. Frontiers in Human Neuroscience, 15, 259-273. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.661392>
- (37) Hidalgo-De la Guía, I., Garayzábal, E., Gómez-Vilda, P., & Palacios-Alonso, D. (2021) Specificities of phonation biomechanics in Down Syndrome children. Biomedical Signal Processing and Control, 63, 102219. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2020.102219>
- (38) Garayzábal-Heinze, Elena; Hidalgo-De la Guía, Irene; Decanini-Miranda, Ana Luiza; Da Silva, Nathani Cristina; Giacheti, Celia Maria y Pinato, Luciana (2022). Sleep disturbance and behavior in Smith-Magenis syndrome. Research in Developmental Disabilities, 128, 104286. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2022.104286>
- (39) Agar,G., Oliver, Ch., Spiller, J., Richards, C., (2023) The developmental trajectory of sleep in children with Smith-Magenis syndrome compared to typically developing peers: a 3-year follow-up study, SLEEP Advances, Volume 4, Issue 1, , zpad034, <https://doi.org/10.1093/sleepadvances/zpad034>
- (40) Trickett, J., Oliver, Ch., Heald, M., et alt. (2020). Sleep in children with Smith–Magenis syndrome: a case–control actigraphy study, Sleep, Volume 43, Issue 4, April 2020, zsz260, <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz260>
- (41) Agar, G., Bissell, S., Wilde, L. et al. (2022). Caregivers' experience of sleep management in Smith–Magenis syndrome: a mixed-methods study. Orphanet J Rare Dis 17, 35 . <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02159-8>.
- (42) Bissell, S., (2019). Caregiver experiences of sleep management difficulties in Smith–Magenis syndrome.<https://www.prisms.org/research/2019-sms-research-symposium/abstracts/#abs-caregivers-siblings-1>
- (43) Turco, E.M., Giovenale, A.M.G., Sireno, L. et al.(2022) Retinoic acid-induced 1 gene haploinsufficiency alters lipid metabolism and causes autophagy defects in Smith-Magenis syndrome. Cell Death Dis 13, 981. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05410-7>
- (44) Cipolla C, Sessa L, Rotunno G, Sodero G, Proli F, Veredice C, Giorgio V, Leoni C, Rosati J, Limongelli D, et al.(2023) Metabolic Profile of Patients with Smith-Magenis Syndrome: An Observational Study with Literature Review. Children. 10(9):1451. <https://doi.org/10.3390/children10091451>
- (44) Cipolla C, Sessa L, Rotunno G, Sodero G, Proli F, Veredice C, Giorgio V, Leoni C, Rosati J, Limongelli D, et al.(2023) Metabolic Profile of Patients with Smith-Magenis Syndrome: An Observational Study with Literature Review. Children. 10(9):1451. <https://doi.org/10.3390/children10091451>

- (45) Giuseppe Zampino, G., Onesimo, R., Mariotti, P., (2020) Sindrome di Smith Magenis. Società Italiana di Pediatria. <https://sip.it/2020/12/02/sindrome-di-smith-magenis/>
- (46) Smith A.C.M., McGavran L., Waldstein G.(1982) Deletion of the 17 Short Arm in Two Patients with Facial Clefts. Am. J. Med. Genet. 1982;34:410A
- (47) Malatesta, A. (2023). Come si vive con la sindrome Smith-Magenis? Famiglie collaborano a Linee Guida. B-HOP Magazine . <https://www.b-hop.it/buenvivir/come-si-vive-con-la-sindrome-smith-magenis-famiglie-collaborano-a-linee-guida/>
- (48) Onesimo,R., Leoni,Ch., Proli, F, et al (2019) La sindrome di Smith-Magenis: fenotipo comportamentale e profilo metabolico. La rivista italiana delle malattie rare.<https://www.malattierare.eu/pages/rivista/La-sindrome-di-Smith-Magenis-fenotipo-comportamentale-e-profilo-metabolico-idA65>
- (49) Kaplan KA, Elsea SH, Potocki L.(2020). Management of Sleep Disturbances Associated with Smith-Magenis Syndrome. CNS Drugs. 2020 Jul;34(7):723-730. doi: 10.1007/s40263-020-00733-5. PMID: 32495322.
- (50) Elsea SH, Rebecca H.(2022) Foster,Relationships between food-related behaviors, obesity, and medication use in individuals with Smith-Magenis syndrome,Research in Developmental Disabilities, Volume 127,104257,ISSN 0891-4222, <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2022.104257>
- (51) Kidd, J.,(2019) Canine domestication, neurocristopathies, and RAI1 regulation 2019 <https://www.prisms.org/research/2019-sms-research-symposium/abstracts/#abs-basic-science-3>
- (52) Franciskovich, R., Elsea, S., Kaplan, K., Spinks-Franklin , A., Wilson, T., Potocki, L.(2019) From Conception to Reality: Texas Children's Hospital Smith-Magenis syndrome Multidisciplinary Clinic. <https://www.prisms.org/research/2019-sms-research-symposium/abstracts/#abs-clinical-care-3>
- (53) ORPHANET.(2018) El síndrome de Smith-Magenis – Enciclopedia Orphanet de la Discapacidad www.orpha.net/data/patho/Han/Int/es/SindromeSmithMagenis_Es_es_HAN_ORPHA819.pdf |
- (54) Rainer, G.,(2019) Smith-Magenis Syndrome Clinic, UCSD/Rady Children's Hospital. <https://www.prisms.org/research/2019-sms-research-symposium/abstracts/#abs-clinical-care-2>
- (55) Tighe,A., Krut, L.,(2019) Model for SMS Care Coordination. 2019 <https://www.prisms.org/research/2019-sms-research-symposium/abstracts/#abs-clinical-care-1>
- (56) Chibas, C., Sridhar, S., Paretkar,T., Ramirez, M., Przybylska, M., Yew, N.S., Elsea, S., (2019) CRISPR-dCas9-VP64 mediated activation of RAI1 as a targeted therapeutic approach for Smith Magenis-Syndrome. <https://www.prisms.org/research/2019-sms-research-symposium/abstracts/#abs-basic-science-5>
- (57) Elsea Lab (2021) Challenges and opportunities in SMS therapy. Baylor College of Medicine. <https://smsresearchfoundation.org/research-update-march-2019-2/>
- (58) Slager R.E., Newton T.L., Vlangos C.N., Finucane B., Elsea S.H. (2003) Mutations in RAI1 Associated with Smith-Magenis Syndrome. Nat. Genet. 33:466–468. doi: 10.1038/ng1126.
- (58) Polymeropoulos, Ch.,(2019) Tasimelteon Demonstrates Effectiveness in Improving Sleep Disturbances in Individuals with Smith-Magenis Syndrome (SMS).<https://www.prisms.org/research/2019-sms-research-symposium/abstracts/#abs-clinical-research-1>
- (59) Quasar S. Padiath, (2023) Terapia génica-Fundamentos- Manual MSD. Versión para público general.<https://www.msmanuals.com/es/hogar/fundamentos/gen%C3%A9tica/terapia-g%C3%A9nica>
- (60) Rainer, G.,(2019) Smith-Magenis Syndrome Clinic, UCSD/Rady Children's Hospital. <https://www.prisms.org/research/2019-sms-research-symposium/abstracts/#abs-clinical-care-2>
- (61) Chang HC, Lee YJ, Javed S, et al. (2023) rAAV-CRISPRa therapy corrects Rai1 haploinsufficiency and rescues selective disease features in Smith-Magenis syndrome mice. J Biol Chem. 2023 Jan;299(1):102728. doi: 10.1016/j.jbc.102728. Epub 2022 Nov 19. PMID: 36410433; PMCID: PMC9762195.
- (62) Chang YT, Lee YJ, Haque M, et al. (2024) Comparative analyses of the Smith-Magenis syndrome protein RAI1 in mice and common marmoset monkeys. J Comp Neurol. 2024 Jan;532(1):e25589. doi: 10.1002/cne.25589. PMID: 38289192.
- (63) Chang YT, Kowalczyk M, Fogerson PM, Lee YJ, Haque M, Adams EL, Wang DC, DeNardo LA, Tessier-Lavigne M, Huguenard JR, Luo L, Huang WH. (2022) Loss of Rai1 enhances hippocampal excitability and epileptogenesis in mouse models of Smith-Magenis syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A. 2022 Oct 25;119(43):e2210122119. doi: 10.1073/pnas.2210122119. Epub 2022 Oct 18. Erratum in: Proc Natl Acad Sci U S A. 2022 Dec 27;119(52):e2219265119. PMID: 36256819; PMCID: PMC9618093.

- (64) Javed S, Selliah T, Lee YJ, Huang WH. (2020) Dosage-sensitive genes in autism spectrum disorders: From neurobiology to therapy. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020 Nov;118:538-567. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.08.009. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32858083.
- (65) Javed S, Lee YJ, Xu J, Huang WH. (2021) Temporal dissection of *Rai1* function reveals brain-derived neurotrophic factor as a potential therapeutic target for Smith-Magenis syndrome. *Human Molecular Genetics.* 2021 Dec 27;31(2):275-288. doi: 10.1093/hmg/ddab245. PMID: 34463714
- (66) Javed S, Selliah T, Lee YJ, Huang WH. (2022) Dosage-sensitive genes in autism spectrum disorders: From neurobiology to therapy. *Neurosci Biobehav* 2022, Nov;118:538-567. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.08.009. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32858083.
- (67) Javed S, Chang YT, Cho Y, Lee YJ, Chang HC, Haque M, Lin YC, Huang WH. (2023) Smith-Magenis syndrome protein *RAI1* regulates body weight homeostasis through hypothalamic BDNF-producing neurons and neurotrophin downstream signalling. *eLife.* 2023 Nov 13;12:RP90333. doi: 10.7554/eLife.90333. PMID: 37956053; PMCID: PMC10642964.
- (68) Smith ACM, Morse RS, Introne W, Duncan WC Jr. (2019) Twenty-four-hour motor activity and body temperature patterns suggest altered central circadian timekeeping in Smith-Magenis syndrome, a neurodevelopmental disorder. *Am J Med Genet A.* 2019 Feb;179(2):224-236. Doi:
- 10.1002/ajmg.a.61003. PMID: 30690916; PMCID: PMC6699156
- (69) Tsukahara, T., (2019) Regulates Gene Expression Programs for Homeostatic Plasticity. <https://www.prisms.org/research/2019-sms-research-symposium/abstracts/#abs-basic-science-1>
- (70) Foster, R., (2019). Connecting siblings of individuals with Smith-Magenis syndrome: The pros and cons of a sibling-to-sibling mentorship program. <https://www.prisms.org/research/2019-sms-research-symposium/abstracts/#abs-caregivers-siblings-2>
- (71) Polymeropoulos, Ch., (2019) Tasimelteon Demonstrates Effectiveness in Improving Sleep Disturbances in Individuals with Smith-Magenis Syndrome (SMS). <https://www.prisms.org/research/2019-sms-research-symposium/abstracts/#abs-clinical-research-1>
- (72) Gordovez, F, Kamboj, S., England B., et al. (2019) Gene expression and DNA methylation changes in iPSC-derived neural progenitor cells (NPCs) from patients with Smith-Magenis Syndrome(SMS) caused by mutations in *RAI1* 2019 <https://www.prisms.org/research/2019-sms-research-symposium/abstracts/#abs-basic-science-2>
- (73) Polymeropoulos, Ch., (2019) Tasimelteon Demonstrates Effectiveness in Improving Sleep Disturbances in Individuals with Smith-Magenis Syndrome (SMS). <https://www.prisms.org/research/2019-sms-research-symposium/abstracts/#abs-clinical-research-1>

**¿Tienes experiencia profesional,
pero no sabes como
demostrar tu formación?**

FPE FORMACIÓN PROFESIONAL
para el EMPLEO

CERTIFICADOS CUALIFICACIONES CARNÉS

*iAcredítate
y demuestra
lo que vales!*

Rodio