



Tinjauan Pustaka

## ABNORMALITAS SELULER DAN MOLEKULER PADA *RETT SYNDROME* YANG DIPENGARUHI MUTASI GEN *MeCP2*

### *CELLULAR AND MOLECULAR ABNORMALITIES IN RETT SYNDROME INFLUENCED BY MUTATION IN THE MeCP2 GENE*

Ira Cinta Lestari,<sup>a</sup> Suryani Eka Mustika<sup>b</sup><sup>a</sup> Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sumatera Utara, Medan, 20219, Indonesia<sup>b</sup> Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sumatera Utara, Medan, 20219, Indonesia

#### Histori Artikel

Diterima:  
20 November 2024Revisi:  
29 Desember 2024Terbit:  
01 Januari 2025

#### ABSTRAK

*Rett Syndrome* (RTT) adalah gangguan perkembangan neurologis pasca kelahiran yang terkait dengan kromosom X, disebabkan oleh mutasi pada gen yang mengkode *methyl-CpG binding protein 2* (*MeCP2*). *MeCP2* berfungsi sebagai regulator transkripsi, baik sebagai penghambat maupun aktivator gen targetnya, sehingga memiliki peran penting dalam menjaga homeostasis fungsi seluler di sistem saraf. Disfungsi *MeCP2* mengarah pada berbagai abnormalitas neuropsikiatrik, termasuk gangguan perkembangan, motorik, dan kognitif yang menjadi ciri khas RTT. Berbagai studi menunjukkan bahwa defek pada *MeCP2* tidak bersifat permanen, memberikan peluang untuk mengembalikan fungsi normal melalui strategi terapi yang ditargetkan. Intervensi pada tingkat molekuler bertujuan memperbaiki ekspresi gen dan fungsi protein terkait, sehingga meningkatkan fungsi sistem saraf dan kualitas hidup pasien. Artikel ini meninjau mekanisme molekuler yang mendasari RTT, termasuk abnormalitas pada struktur dan fungsi neuron, serta upaya terapi terbaru, seperti penggunaan terapi gen, modulasi epigenetik, dan pendekatan farmakologis untuk memitigasi dampak gangguan *MeCP2*. Studi-studi ini membuka harapan baru dalam pengembangan terapi personal untuk penderita RTT.

#### ABSTRACT

*Rett Syndrome* (RTT) is a postnatal neurological developmental disorder linked to the X chromosome, caused by mutations in the gene encoding methyl-CpG binding protein 2 (*MeCP2*). *MeCP2* acts as a transcription regulator, functioning both as a repressor and an activator of its target genes, playing a crucial role in maintaining cellular homeostasis in the nervous system. Dysfunction in *MeCP2* leads to various neuropsychiatric abnormalities, including developmental, motor, and cognitive impairments characteristic of RTT. Studies suggest that *MeCP2* defects are not permanent, presenting opportunities to restore normal function through targeted therapeutic strategies. Molecular-level interventions aim to correct gene expression and related protein functions, thereby improving nervous system function and the quality of life for patients. This article reviews the molecular mechanisms underlying RTT, including abnormalities in neuronal structure and function, as well as recent therapeutic advancements such as gene therapy, epigenetic modulation, and pharmacological approaches to mitigate the effects of *MeCP2* dysfunction. These studies offer new hope for the development of personalized therapies for RTT patients.

#### Kata Kunci

*Rett Syndrome*, *MeCP2*, Neuron, Mutasi, Gen

#### Korespondensi

Tel. 08196029417

Email:  
Iracinta.lestari@gmail.com

## PENDAHULUAN

*Rett Syndrome* (RTT) adalah gangguan perkembangan neurologis yang langka namun serius, dengan prevalensi sekitar 1:10.000 pada perempuan. Gangguan ini terkait dengan kromosom X dan, dalam 95% kasus, disebabkan oleh mutasi pada gen *methyl-CpG binding protein 2 (MeCP2)*, yang merupakan protein penting dalam regulasi ekspresi gen melalui mekanisme epigenetik.<sup>1</sup> Mutasi ini menyebabkan berbagai gangguan pada perkembangan neurologis, termasuk regresi fungsi motorik, kognitif, dan komunikasi, yang menjadi ciri khas RTT.

*Rett Syndrome* pertama kali diidentifikasi pada tahun 1966 oleh Andreas Rett, seorang dokter anak asal Vienna, Austria. Ia melaporkan dua kasus anak perempuan dengan pola gejala khas, termasuk disabilitas perkembangan dan gangguan motorik. Setahun kemudian, Rett mendokumentasikan gejala serupa pada 22 pasien lainnya. Namun, penemuannya belum mendapatkan perhatian internasional hingga tahun 1983, ketika Bengt Hagberg, seorang ahli neurologi dari Swedia, melaporkan 35 kasus dengan gejala serupa. Dalam publikasinya, Hagberg memperkenalkan istilah "*Rett Syndrome*" untuk menghormati Andreas Rett, sekaligus mengidentifikasi pola regresi perkembangan setelah periode awal perkembangan normal sebagai karakteristik utama RTT.<sup>2,3</sup>

Pada 1980-an, penelitian mengenai metilasi DNA mulai berkembang, mengungkapkan peran penting proses ini dalam regulasi genetik dan epigenetik. Metilasi DNA terjadi pada dinukleotida CpG, dengan CpG

*islands* yang termetilasi ditemukan pada kromosom X yang tidak aktif. Penelitian lebih lanjut menunjukkan bahwa metilasi CpG memiliki hubungan erat dengan *gene silencing* dan perubahan struktur kromatin melalui dua mekanisme utama. Pertama, metilasi pada promotor gen menghambat ikatan faktor transkripsi, sehingga mencegah aktivasi gen. Kedua, protein seperti *MeCP2* secara spesifik berikatan dengan CpG yang termetilasi, memediasi perubahan struktur kromatin yang mengurangi aksesibilitas mesin transkripsi.<sup>2,4</sup>

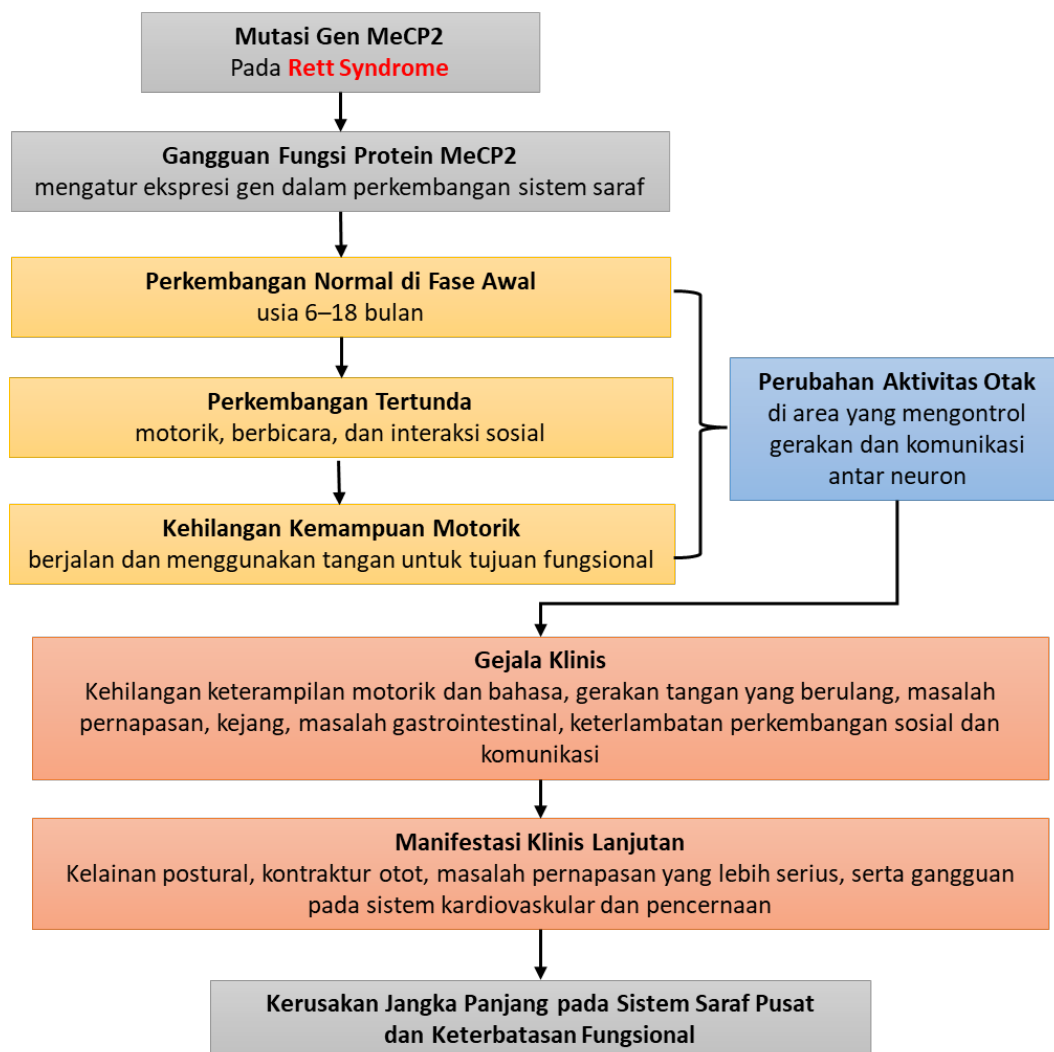
Gen *MeCP2*, yang terletak pada kromosom X, memainkan peran esensial dalam fungsi sistem saraf. Selain *MeCP2*, famili *methyl-CpG binding proteins*, termasuk protein dengan *methyl-CpG binding domain* (MBD) 1–4, juga telah diidentifikasi. Disfungsi atau mutasi pada *MeCP2* memberikan kontribusi signifikan terhadap patofisiologi RTT, menjadikan gangguan ini model penelitian penting dalam bidang epigenetik dan neurobiologi.<sup>5</sup>

Penelitian genetika untuk memahami patofisiologi RTT mulai berkembang sejak tahun 1999, ketika mutasi pada gen *MeCP2* pertama kali diidentifikasi. Penemuan ini mengukuhkan RTT sebagai salah satu gangguan neurogenetik yang dipengaruhi oleh regulasi epigenetik. Temuan tersebut membuka jalan baru dalam pengembangan terapi yang ditargetkan. Dengan berkembangnya teknologi dan pemahaman mengenai interaksi antara mutasi genetik dan mekanisme epigenetik, penelitian terkini berfokus pada strategi untuk memodulasi ekspresi gen, memperbaiki fungsi protein *MeCP2*, dan meningkatkan kualitas hidup pasien RTT.<sup>3</sup>

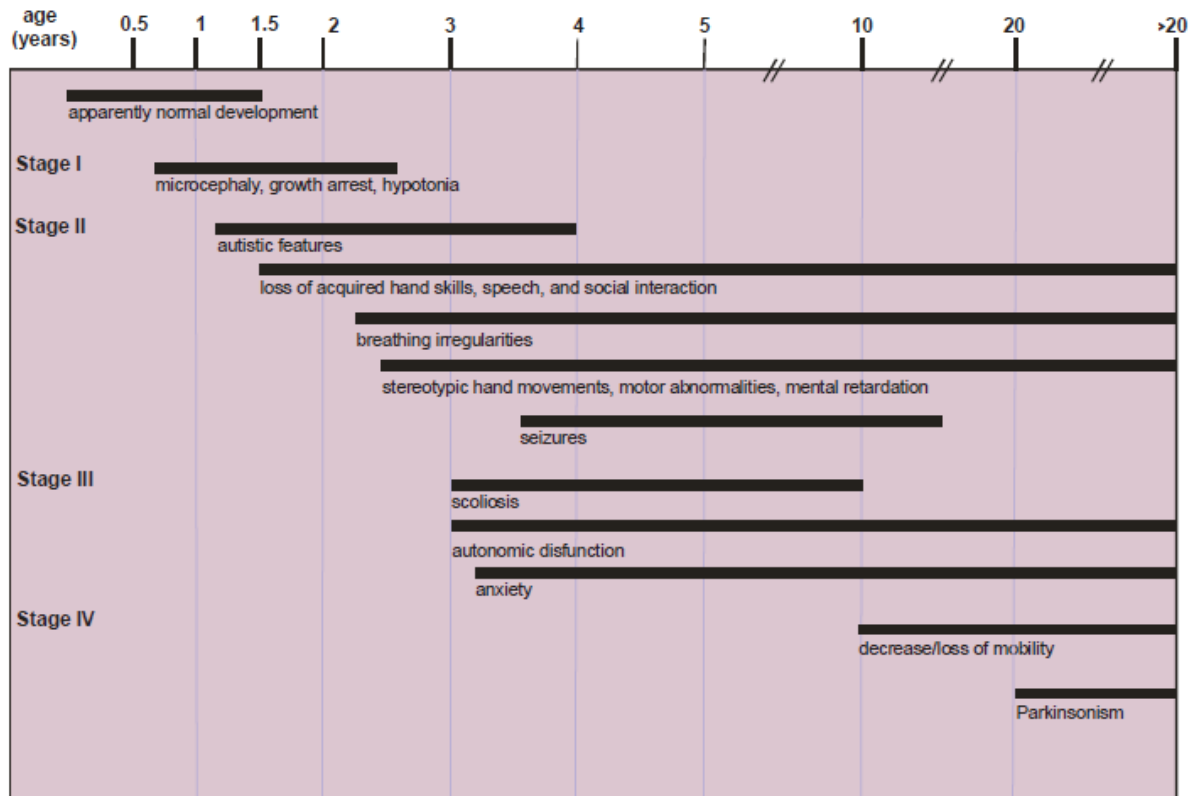
## PATOGENESIS DAN GEJALA KLINIS RTT

*Rett Syndrome* disebabkan oleh mutasi pada gen *MECP2* di kromosom X, yang mengkode protein penting untuk mengatur ekspresi gen dalam perkembangan sistem saraf. Anak dengan *Rett Syndrome* biasanya berkembang normal hingga usia 6–18 bulan, tetapi kemudian mengalami penurunan kemampuan motorik, bahasa, dan sosial. Mutasi pada *MECP2* mengganggu fungsi protein yang berperan dalam pengaturan aktivitas otak,

khususnya di area yang mengontrol gerakan dan komunikasi antar neuron. Akibatnya, penderita mulai kehilangan keterampilan yang sebelumnya dimiliki, seperti kemampuan berjalan atau berbicara, serta mengalami gangguan motorik seperti gerakan tangan berulang. Seiring berjalannya waktu, gejala seperti kejang, masalah pernapasan, dan gangguan gastrointestinal muncul, menyebabkan keterbatasan fungsional yang signifikan pada individu yang terkena.



Gambar 1. Patogenesis *Rett Syndrome*



**Gambar 2. Onset dan progresi gejala klinis RTT.** Setelah periode perkembangan yang normal, pasien mengalami stagnasi perkembangan diikuti munculnya gangguan berbicara dan gerakan stereotipik sebagai gejala khas RTT. Pasien juga mengalami kebiasaan sosial yang abnormal sehingga sering salah didiagnosa dengan autisme. Kondisi memburuk dengan hilangnya kemampuan motorik dan gangguan kognitif. Pasien juga mengalami ansietas, kejang dan abnormalitas autonomik.<sup>6</sup>

### Gejala Klinis RTT

*Rett Syndrome* merupakan gangguan perkembangan neurologis pasca-kelahiran yang berkembang secara progresif dan mulai bermanifestasi pada awal masa kanak-kanak. Simptom dan gejala klinisnya muncul secara bertahap, dan perjalanan klinis gangguan ini terbagi menjadi empat tahap utama:<sup>2,6</sup>

I. *Early onset stagnation*, biasanya muncul pada usia 6 hingga 18 bulan. Pada tahap ini, perkembangan anak mulai melambat, meskipun gejalanya mungkin masih samar dan sulit dikenali.

II. *Developmental regression*, terjadi pada usia 1 hingga 4 tahun. Pada fase ini, anak mengalami regresi perkembangan yang signifikan, termasuk hilangnya keterampilan yang sebelumnya telah dikuasai, seperti kemampuan berbicara, menggunakan tangan, atau melakukan interaksi sosial.

III. *Pseudostationary period*, biasanya dimulai pada usia 4 hingga 7 tahun, setelah melewati fase regresi perkembangan. Pada tahap ini, meskipun perkembangan anak tampak stabil, mereka tetap menunjukkan keterbatasan kemampuan motorik, kognitif, dan komunikasi.

IV. *Late motor deterioration*, umumnya dimulai pada usia 5 hingga 15 tahun setelah tahap ketiga. Pada fase ini, terjadi penurunan kemampuan motorik secara progresif, disertai gangguan mobilitas yang semakin memburuk. Keempat tahap ini mencerminkan perjalanan klinis khas *Rett Syndrome* dan memberikan panduan dalam memahami perkembangan penyakit dari waktu ke waktu.

Pasien *Rett Syndrome* (RTT) umumnya tampak berkembang normal pada usia 6 hingga 18 bulan, meskipun kemampuan berjalan dan berbicara sering kali menunjukkan keterlambatan. Salah satu indikator awal terganggunya sistem saraf adalah perlambatan pertumbuhan lingkaran kepala, yang dapat menyebabkan mikrosefali pada tahun kedua kehidupan. Selain itu, retardasi pertumbuhan fisik mulai terlihat, termasuk penurunan berat badan, postur tubuh yang lemah, hipotonia, osteopenia, skoliosis, dan rigiditas otot. Seiring dengan berkembangnya gejala, pasien kehilangan kemampuan untuk menggunakan tangan secara fungsional, yang kemudian digantikan oleh gerakan stereotipik khas, seperti gerakan menyerupai mencuci tangan, bertepuk tangan, atau melambai.<sup>1,2</sup>

Gangguan dalam interaksi sosial dan komunikasi menjadi semakin nyata, ditandai oleh iritabilitas dan kebiasaan menyakiti diri sendiri (*self-abusive behavior*). Gejala gangguan sosialisasi menyerupai autisme sering muncul pada usia 5 hingga 10 tahun, disertai berkurangnya ekspresi wajah, hilangnya kontak mata, serta ketidakmampuan untuk mengenali

lingkungan sekitar. Selain itu, pasien juga mengalami kecemasan, gangguan tidur, serta penurunan koordinasi motorik yang signifikan, seperti ataksia dan apraxia gait.<sup>7,8</sup>

Gangguan otonom yang sering terjadi pada RTT mencakup hiperventilasi, pola pernapasan yang abnormal (termasuk menahan napas, aerofagia, dan apnea), hipotrofi, kaki yang dingin dan kebiruan, konstipasi kronis, disfungsi orofaringeal, serta abnormalitas jantung seperti takikardi, pemanjangan interval QT, dan sinus bradikardi. Kejang, baik parsial kompleks maupun tonik-klonik, juga umum ditemukan, meskipun keparahannya cenderung menurun setelah memasuki usia remaja dan dewasa.<sup>9</sup>

Pada usia lanjut, beberapa pasien dapat menunjukkan gejala parkinsonisme. Gejala RTT sering kali mencapai fase plateau, di mana kondisi pasien relatif stabil, memungkinkan mereka untuk bertahan hingga dekade kelima atau keenam kehidupan. Namun, angka mortalitas pada RTT tetap signifikan, dengan tingkat kematian sekitar 1-2%. Sebanyak 25% kasus kematian terjadi secara mendadak, yang kemungkinan terkait dengan gangguan otonom atau kardiovaskular.<sup>9</sup>

#### **Keterkaitan antara mutasi spesifik MeCP2 dan gejala klinis**

Mayoritas pasien *Rett Syndrome* (RTT) adalah perempuan, dengan insidensi di Australia diperkirakan 1:10.000 kelahiran hidup pada usia 12 tahun. RTT tidak terkait dengan faktor etnis maupun area geografis tertentu. Kasus RTT pada laki-laki sangat jarang ditemukan dan biasanya menunjukkan fenotip yang berbeda

dibandingkan dengan perempuan. RTT merupakan penyebab retardasi mental kedua yang paling umum setelah Sindrom Down.<sup>10</sup>

RTT diturunkan secara *X-linked dominant*. Identifikasi pada regio kromosom Xq28, diikuti oleh skrining genetik, menunjukkan bahwa mutasi pada gen *methyl-CpG binding protein 2 (MeCP2)* bertanggung jawab atas 95% kasus RTT. Mutasi yang ditemukan mencakup berbagai tipe, seperti *missense*, *nonsense*, mutasi *frameshift*, serta lebih dari 550 perubahan nukleotida patogenik unik dan delesi pada keseluruhan ekson gen *MeCP2*. Mutasi *point* yang paling umum terjadi adalah perubahan basa C menjadi T pada dinukleotida CpG.<sup>11</sup>

Delapan mutasi *missense* dan *nonsense* ditemukan pada 70% kasus RTT, delesi pada wilayah C-terminal terjadi pada 10% kasus, dan perubahan genetik kompleks teridentifikasi pada 6% kasus. Korelasi antara genotipe dan fenotipe juga telah dipaparkan dalam penelitian. Mutasi pada *nuclear localization signals (NLS)* gen *MeCP2* menghasilkan fenotip yang lebih berat dibandingkan mutasi *missense*. Sebaliknya, mutasi delesi C-terminal cenderung menimbulkan fenotip yang lebih ringan.<sup>12</sup>

Mutasi spesifik juga menunjukkan dampak yang berbeda. Sebagai contoh, mutasi R133C biasanya menyebabkan fenotip yang lebih ringan, sementara mutasi R270X sering dikaitkan dengan tingkat mortalitas yang lebih tinggi. Hubungan antara tipe mutasi dan manifestasi klinis ini membantu memperjelas patofisiologi RTT dan memberikan panduan dalam perencanaan pengobatan serta manajemen pasien.<sup>13</sup>

## Variasi Fenotip RTT

Fenotip *Rett Syndrome (RTT)* yang atipikal menunjukkan variasi onset dan gejala klinis yang dapat berkisar dari ringan hingga berat. Pada varian ringan, onset regresi terjadi lebih lambat, gerakan stereotipik minimal, berat badan biasanya normal, dan sering disertai dengan kiposis. Pada varian kongenital, onset gejala dapat terjadi sangat cepat tanpa melalui periode perkembangan normal. Sementara itu, pada varian berat, pasien sering mengalami kejang sebelum usia 6 bulan.<sup>14</sup>

Variasi fenotip RTT ini disebabkan oleh perbedaan jenis mutasi pada gen *MeCP2* serta pola inaktivasi kromosom X (*X-chromosome inactivation, XCI*) pada perempuan. Pada setiap sel perempuan, hanya satu dari dua kromosom seks (paternal atau maternal) yang aktif, dengan pemilihan kromosom X aktif terjadi secara acak. Akibatnya, perempuan dengan mutasi *MeCP2* memiliki pola mosaik, di mana sebagian sel mengekspresikan protein *MeCP2* tipe liar (*wild type*), sementara sebagian lainnya mengekspresikan protein *MeCP2* yang mengalami mutasi.<sup>15</sup>

Pada varian Hanefeld, mutasi gen *cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5)*, *Netrin G1*, dan *FOXG1* juga ditemukan. Mutasi pada gen *CDKL5* sering menyebabkan gejala klinis yang menyerupai RTT, seperti kejang, epilepsi, spasme infantil, dan retardasi mental. Kelainan ini umumnya terjadi pada perempuan. Protein *CDKL5*, yang juga dikenal sebagai *serine/threonine kinase 9 (STK9)*, memiliki kemampuan autofosforilasi dan dapat memfosforilasi *MeCP2* secara *in vitro*. Jika terjadi mutasi pada gen *CDKL5*, proses

fosforilasi pada *MeCP2* tidak dapat berlangsung, yang berdampak pada gangguan fungsi protein tersebut.<sup>16</sup>

### **Mutasi *MeCP2* pada laki-laki dan gangguan neuropsikiatrik lainnya**

Mutasi pada gen *MeCP2* pada laki-laki dapat menyebabkan gangguan neurologis yang bervariasi, mulai dari retardasi mental hingga ensefalopati neonatal yang berat, yang sering berujung pada kematian dalam tahun pertama kehidupan. Estimasi frekuensi mutasi *MeCP2* pada anak laki-laki dengan retardasi mental adalah sekitar 1,7% hingga 1,8%. *Rett Syndrome* (RTT) tipikal biasanya terjadi pada anak laki-laki dengan sindrom Klinefelter (47,XXY) atau pada mereka yang mengalami mosaicism somatik terhadap mutasi *MeCP2*. Salah satu jenis mutasi *MeCP2* yang umum terjadi pada laki-laki adalah duplikasi seluruh gen *MeCP2*. Kekurangan maupun kelebihan *MeCP2* dapat berbahaya bagi sistem saraf pusat. Pada perempuan, duplikasi *MeCP2* biasanya tidak berdampak atau hanya menimbulkan gejala yang ringan. Namun, pada laki-laki, duplikasi *MeCP2* dapat menyebabkan hipotonia infantil, retardasi mental berat, kehilangan kemampuan berbicara, infeksi saluran pernapasan berulang, kejang, dan gangguan plastisitas.<sup>17</sup>

Gangguan pada *MeCP2* juga dapat menyebabkan berbagai masalah perkembangan neurologis dan neuropsikiatrik lainnya, seperti autisme, retardasi mental, epilepsi, *angleman-like syndrome*, gangguan bipolar, skizofrenia, psikosis, dan gejala parkinsonisme. Secara umum, gangguan pada perempuan cenderung

lebih ringan dibandingkan dengan pada laki-laki.<sup>18</sup>

### **Neuropatologis RTT**

Studi menunjukkan bahwa *Rett Syndrome* (RTT) adalah gangguan perkembangan neurologis pasca kelahiran dan bukan proses degeneratif. Terjadi abnormalitas morfologi pada sistem saraf, berupa penurunan ukuran otak dan neuron. Namun, tidak ditemukan degenerasi, atrofi, inflamasi, gliosis, demielinasi, atau defek migrasi neural pada RTT. Inilah yang membedakan RTT dari gangguan degeneratif pada sistem saraf.<sup>19</sup>

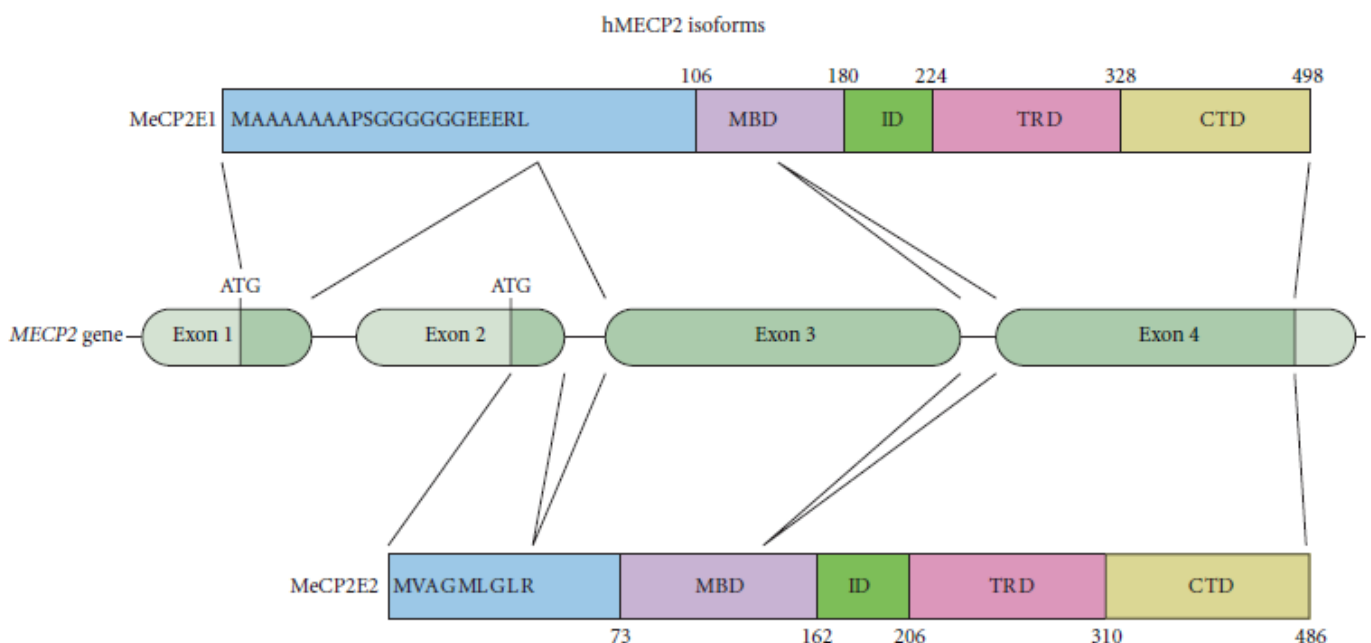
Penurunan ukuran otak dan neuron disertai dengan peningkatan densitas sel yang diamati di berbagai area, termasuk korteks serebri, hipotalamus, dan hipokampus. Penurunan berat dan volume otak sebesar 12-34% terjadi pada area prefrontal, posterior frontal, dan anterior temporal. Selain itu, terdapat penurunan ukuran korteks, pengurangan percabangan dendrit pada lapisan neuron piramidal III dan V di daerah frontal, temporal, dan motorik, serta pada lapisan II dan IV subiculum. *Spine* pada dendrit menjadi lebih pendek atau mengalami penurunan densitas pada neuron piramidal korteks frontal dan regio CA1 hipokampus, disertai dengan penurunan kadar siklooksigenase, yaitu protein yang terkandung dalam spine dendrit. Fenotip dysegenesis spine ini juga terjadi pada gangguan perkembangan sistem saraf lainnya, seperti sindrom Down, autisme, sindrom Angelman, dan sindrom fragile X. Selain itu, terdapat hipopigmentasi pada zona compacta substansia nigra dan pengurangan jumlah sel di nucleus basalis Meynert.<sup>20</sup>

Biopsi olfaktorius menunjukkan adanya dismorfik pada *olfactory receptor neurons* (ORN) yang matur, dengan peningkatan rasio ORN imatur terhadap ORN matur. Maturasi dan sinaptogenesis di korteks serebri juga mengalami hambatan.<sup>21</sup>

Perubahan neurokimia juga ditemukan pada cairan serebrospinal dan jaringan otak, meskipun sampel yang digunakan berasal dari autopsi. Kadar *microtubule associated protein-2* (MAP-2), protein yang berpengaruh terhadap stabilitas mikrotubulus, lebih rendah pada neocortex pada hasil autopsi penderita RTT. Audiografi pada korteks frontal dan ganglia basalis menunjukkan abnormalitas terkait usia pada reseptor neurotransmitter eksitatori seperti NMDA (*N-methyl-D-aspartate*), AMPA (*α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid*), reseptor glutamat tipe

kainate dan metabotropik, serta reseptor neurotransmitter inhibitori GABA. Spektroskopi Tesla menunjukkan peningkatan rasio glutamat terhadap N-acetylaspartat pada substansia grisea pada penderita RTT.<sup>22,23</sup>

Patofisiologi RTT melibatkan sistem saraf pusat dan sistem saraf otonom, sementara sistem auditori perifer dan visual tetap normal. Eksitabilitas korteks terlihat melalui elektroensefalogram (EEG), yang menunjukkan lonjakan epileptiform fokal, multifokal, dan general, meskipun EEG bukan alat diagnostik RTT. Elektrokardiogram (EKG) menunjukkan interval QT yang panjang (*long corrected QT interval*). *Long-term potentiation* (LTP) pada korteks dan hipokampus tikus model *MeCP2*-menunjukkan penurunan, yang mengindikasikan gangguan plastisitas sinaptik.<sup>24</sup>



**Gambar 3. Struktur gene MeCP2.** Terdiri atas 4 ekson. Alternatif splicing MeCP2 menghasilkan 2 isoform yaitu MeCP2-e1 dan MeCP2-e2 dengan N-terminal yang berbeda. MBD: methyl-CpG-binding domain, TRD: transcriptional repression domain, CTD: C-terminal domain.<sup>25</sup>



## GENE *MeCP2*

Gene *MeCP2* berukuran 76 Kb, memiliki 4 buah ekson yang mengkode 2 isoform protein yang berbeda sisi N-terminalnya. Melalui proses *alternative splicing*, dihasilkan isoform *MeCP2e1* (498 asam amino) yang dikode oleh *MeCP2 $\alpha$*  (ekson 1, 2, 4) dan isoform *MeCP2e2* (486 asam amino) yang dikode oleh *MeCP2 $\beta$*  (ekson 2, 3, 4) seperti terlihat pada Gambar 3. Pada RTT dapat ditemukan mutasi pada ekson 1 dan tidak ditemukan mutasi pada ekson 2.<sup>6,25</sup>

## Ekspresi *MeCP2*

*MeCP2* diekspresikan secara luas di seluruh tubuh, namun ekspresi tertinggi ditemukan di otak, khususnya pada neuron matur yang telah mengalami migrasi. Kadar protein *MeCP2* masih rendah selama embriogenesis dan meningkat secara progresif selama periode maturasi neuron pasca kelahiran. Ekspresi *MeCP2* pada sel glia lebih rendah dibandingkan dengan ekspresinya pada neuron. Selain itu, ekspresi *MeCP2* pada neuron matur setelah mitosis lebih tinggi dibandingkan pada neuron imatur. Pola peningkatan ekspresi *MeCP2* di korteks terjadi secara bertahap dari dalam ke luar, sesuai dengan perkembangan kortikal. Ekspresi *MeCP2* juga meningkat selama maturasi neuron reseptor olfaktorius dan proses sinaptogenesis. Pola ekspresi *MeCP2* di berbagai area otak sejalan dengan perkembangan dan maturasi sistem saraf pusat, dan dapat terdeteksi pada struktur-struktur yang berkembang lebih awal, seperti batang otak dan thalamus. Isoform *MeCP2e1* lebih banyak diekspresikan pada otak dan kultur neuron

manusia dibandingkan dengan isoform *MeCP2e2*, dengan konsentrasi tertinggi ditemukan di hipotalamus.<sup>4</sup>

## Fungsi Protein *MeCP2*

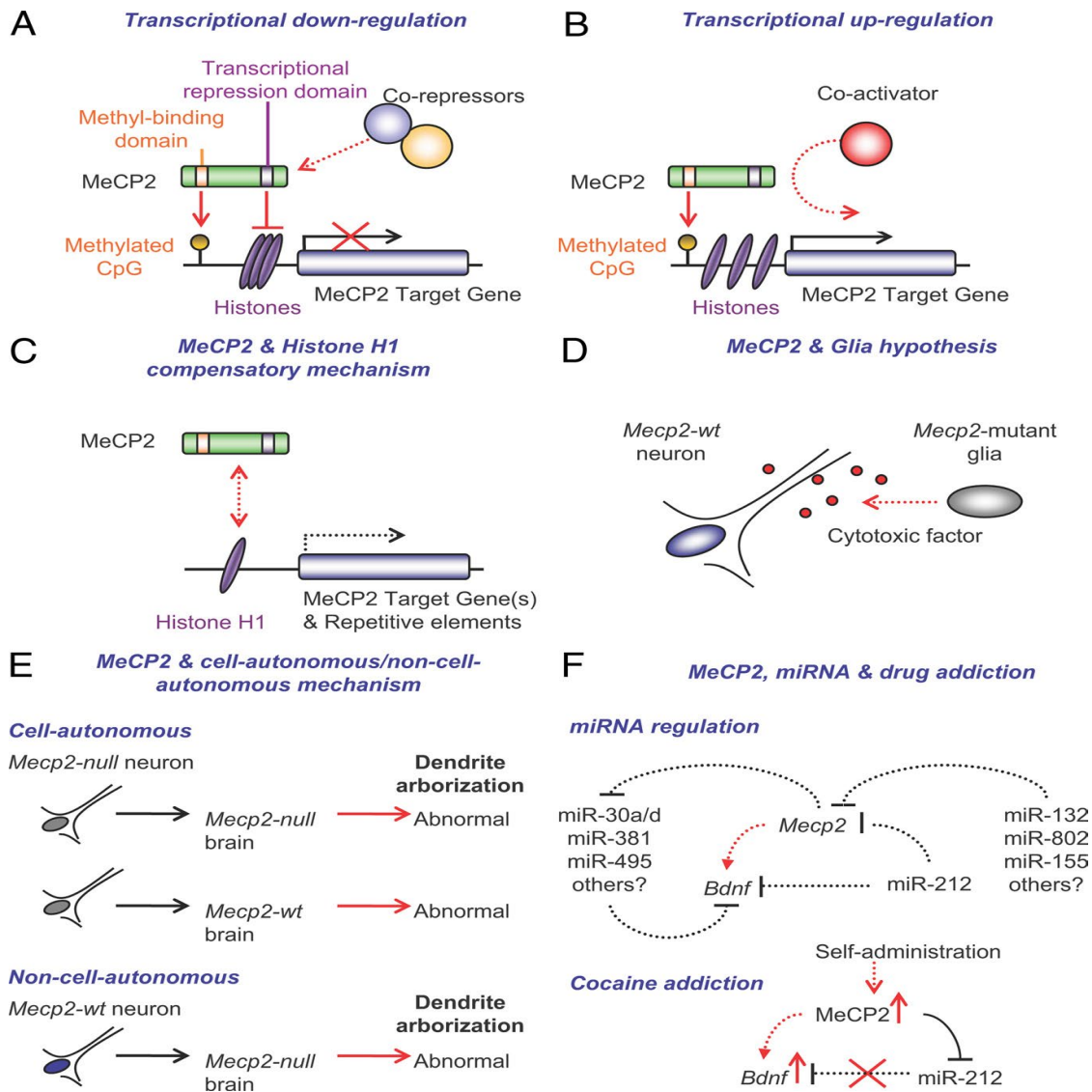
Protein *MeCP2* merupakan bagian dari famili *methyl-CpG binding domain protein* (MDB) dan berukuran sekitar 53 kDa. Protein MDB berfungsi untuk mengikat CpG yang termetilasi secara spesifik. *MeCP2* juga memiliki *nuclear localization signals* (NLS) dan *transcriptional repression domain* (TRD), yang penting dalam ikatan dengan ko-repressor transkripsi Sin3a. Ko-repressor ini kemudian merekrut histone deasetilase HDAC1 dan HDAC2, yang menghilangkan gugus asetil pada histone, sehingga terbentuk struktur kromatin yang padat dan terjadi represi ekspresi gen, seperti yang terlihat pada gambar 4A. *MeCP2* juga memiliki C-terminal domain, fungsinya belum sepenuhnya diketahui, namun mutasi *MeCP2* sering terjadi pada regio ini.<sup>26,27</sup>

Pada beberapa kasus, *MeCP2* menginduksi represi gen dengan merekrut kompleks protein yang terdiri dari *RE-1 silencing transcription factor* (REST) dan ko-represornya (CoREST). Kondisi ini terjadi pada sel non-neuronal dan pada transisi dari sel non-neuronal menjadi sel neuronal. Represi transkripsi yang terkait dengan *MeCP2* juga melibatkan fosforilasi residu serin yang spesifik pada *MeCP2*. Ser80 difosforilasi oleh homeodomain-interacting protein kinase 2, dan Ser421 difosforilasi melalui mekanisme *CaMKII/CaMKIV-dependent*. Proses ini penting untuk ikatan *MeCP2* dengan promoter gen target

yang spesifik, yang berkaitan dengan fenotip RTT.<sup>28</sup>

Studi *in vitro* menunjukkan bahwa *MeCP2* juga memiliki fungsi sebagai aktivator transkripsi. TRD *MeCP2* dapat menginduksi aktivitas transkripsi, seperti yang terlihat pada Gambar 4B. Studi transkripsi menunjukkan

bahwa 400 gen diidentifikasi sebagai target represi *MeCP2*, dan 2000 gen diidentifikasi sebagai target aktivasi. Sebagian gen target yang diamati terkait dengan proses penting di otak, seperti somatostatin, reseptor opioid, dan *guanidinoacetate methyltransferase*.<sup>28</sup>



**Gambar 4. Fungsi *MeCP2*.** A) *MeCP2* sebagai repressor transkripsi. *MeCP2* berikatan dengan CpG di upstream area transkripsi gene target, kofaktor represor direkrut, terjadi pepadatan kromatin dan downregulasi transkripsi. B) *MeCP2* sebagai aktivator transkripsi. *MeCP2* merekrut koaktivator transkripsi, terjadi upregulasi transkripsi gene target. C). *MeCP2* dan histon H1. Regulasi elemen repetitif dan ekspresi gene target *MeCP2* mungkin dikoordinasi oleh hubungan antara *MeCP2* dan histon H1. D) *MeCP2* dan glia. Sel glial yang mengekspresikan *MeCP2* mutan mungkin mensekresikan faktor sitotoksik, menghancurkan sel neuron yang normal. E) *MeCP2* dan mekanisme sel dan non-sel autonomous. Dilakukan percobaan transplan menghasilkan sel yang abnormal. F) *MeCP2*, miRNA dan kecanduan obat. miRNA meregulasi *MeCP2* dan *Bdnf* (gene target). Panah dan blok menunjukkan aktivasi dan represi. *MeCP2* dan miR-212 berperan dalam kecanduan kokain.<sup>29</sup>

*MeCP2* juga diduga berfungsi sebagai *linker histone* pada neuron. Studi menunjukkan bahwa neuron hanya memiliki sebagian histone H1 dibandingkan dengan sel non-neuron. Apabila *MeCP2* tidak ada, maka histone H1 akan meningkat, diikuti dengan peningkatan asetilasi dan derepresi elemen repetitif. Penemuan ini membuktikan adanya regulasi ekspresi di neuron yang melibatkan mekanisme kompensasi antara *MeCP2* dan histone H1, seperti yang terlihat pada Gambar 4C.<sup>30</sup>

Selain berperan pada neuron, *MeCP2* juga berperan pada astrosit dan mikroglia. Studi *in vitro* menunjukkan bahwa sel astrosit dan mikroglia yang tidak memiliki *MeCP2* menghasilkan faktor sitotoksik yang menghambat percabangan dendrit pada neuron, seperti yang terlihat pada Gambar 4D.<sup>31</sup>

Eksperimen lain menunjukkan pengaruh *MeCP2* terhadap sel non-neuronal di sistem saraf pusat. Disfungsi *MeCP2* menginduksi sel autonomous dan non-autonomous, seperti yang terlihat pada Gambar 4E.<sup>28</sup>

*MeCP2* juga berperan dalam kasus kecanduan obat. Sebagai contoh, pada tikus model kecanduan obat, pemberian kokain mengakibatkan peningkatan ekspresi *MeCP2* dan penurunan micro RNA (miRNA). miRNA adalah small non-coding RNA yang menginduksi degradasi mRNA gen target. Dengan menurunkan kadar miR-212, terjadi derepresi ekspresi Bdnf dan meningkatkan konsumsi kokain pada tikus model. miRNA lainnya yang diregulasi oleh *MeCP2* dan dapat merepresi Bdnf adalah miR-30, miR-381, dan miR-495. Hal ini menunjukkan bahwa miRNA

berperan pada fenotip terkait fungsi *MeCP2*, seperti yang terlihat pada Gambar 4F.<sup>32</sup>

Penelitian RTT menggunakan stem cell pluripoten menunjukkan bahwa *MeCP2* berperan penting pada berbagai tipe neuron di otak, termasuk neuron forebrain eksitatori, neuron inhibitori, neuron hipotalamus, neuron amygdala basolateral, dan neuron aminergik.<sup>33</sup>

### Gene Target *MeCP2*

Studi transkripsional menggunakan jaringan otak menunjukkan bahwa *MeCP2* bukan represor transkripsi yang global namun pada ekspresi gene tertentu saja.<sup>34</sup> *Brain-derived neurotrophic factor* (Bdnf) merupakan salah satu gene target *MeCP2*. Bdnf tikus memiliki 4 promoter, salah satunya adalah promoter III yang teraktifasi dengan masuknya kalsium melalui kanal kalsium *voltage gated*, pada saat tidak terjadi aktifitas neuron. *MeCP2* berikatan pada promoter III Bdnf mengakibatkan represi transkripsi. Depolarisasi membran mengakibatkan fosforilasi *MeCP2* pada serine 421 (S421) melalui mekanisme *CaMKII dependent*, melepaskannya dari promoter dan terjadilah proses transkripsi. Pada neuron yang memiliki S421 *MeCP2* mutan, *MeCP2* tidak dapat dilepaskan dari promoter dan terjadi penurunan kadar protein Bdnf. Defek pada Bdnf tikus mengakibatkan *hindlimb clasping*, penurunan berat otak serta penurunan ukuran neuron olfaktorius dan hipokampus. Defek Bdnf juga menginduksi disfungsi lokomotor.<sup>35,36</sup>

*MeCP2* juga berperan sebagai modulator ekspresi beberapa gene yang berkaitan dengan respon terhadap stress dan mempengaruhi aktifitas neuron. Stress melibatkan gene yang

mengontrol aktifitas aksis hipotalamus pituitari adrenal. Mutasi *MeCP2* mempengaruhi upregulasi gene yang meregulasi glukokortikoid yaitu *serum glucocorticoid-inducible kinase 1* (*Sgk1*) and *FK506-binding protein 5* (*Fkbp5*). *MeCP2* berikatan pada gene *Fkbp5* dan *Sgk1* di otak. Simptom RTT seperti anxietas berkaitan dengan hal tersebut.<sup>37</sup>

Pada *Xenopus*, *MeCP2* menghambat ekspresi *xHairy2a*, yang juga menjadi target dari jalur sinyal Notch/Delta. Jika terjadi reduksi aktifitas *MeCP2* maka ekspresi *xHairy2a* meningkat, mengakibatkan inhibisi neurogenesis primer.<sup>38</sup> Delesi C-terminal *MeCP2* mengakibatkan gangguan pada *WW domain binding region*, domain yang berperan dalam proses splicing, akibat hilangnya ikatan dengan faktor splicing *FBP11* dan *Huntington yeast protein C* (*HYPC*). Delesi C-terminal tidak mempengaruhi *MDB* dan *TRD*.<sup>38</sup> Target lainnya adalah gene *Dlx5* dan *Dlx 6*. Terjadi represi gene yang dimediasi oleh *MeCP2* dengan pembentukan *chromatin loop*.<sup>37</sup>

## DIAGNOSIS DAN DIFERENSIASI RTT DENGAN GANGGUAN PERKEMBANGAN LAIN

Diagnosis dini RTT sangat penting untuk pengelolaan yang lebih baik, dan melibatkan beberapa metode diagnostik yang dapat membantu membedakannya dari gangguan perkembangan lain yang mungkin memiliki gejala serupa, seperti autisme dan gangguan epilepsi. Salah satu metode utama dalam diagnosis RTT adalah tes genetik, yang digunakan untuk mendeteksi mutasi pada gen *MeCP2* yang terletak pada kromosom X.<sup>1</sup> Pada

pasien yang mencurigakan RTT, tes genetik dapat dilakukan sedini mungkin, bahkan pada bayi yang baru saja menunjukkan tanda-tanda regresi perkembangan, seperti kehilangan kemampuan motorik dan keterampilan komunikasi. Tes ini sangat efektif, karena mutasi *MeCP2* hampir selalu ditemukan pada penderita RTT. Namun, meskipun tes genetik memiliki tingkat akurasi yang tinggi, diagnosis klinis tetap penting untuk mengonfirmasi hasil tes, terutama pada kasus dengan variasi genetik yang jarang ditemukan.<sup>27</sup>

Gangguan spektrum autisme (ASD) memiliki beberapa gejala awal yang serupa dengan RTT, termasuk keterlambatan perkembangan dan kesulitan sosial. Namun, pada RTT anak-anak biasanya menunjukkan perkembangan yang normal pada bulan-bulan pertama kehidupan, sementara pada ASD, gejala keterlambatan sering kali sudah terlihat sejak usia 18 bulan. Selain itu, RTT ditandai dengan fase regresi yang jelas, yang tidak ditemukan pada ASD. Salah satu perbedaan lainnya adalah pada motorik; anak-anak dengan RTT sering mengalami kesulitan motorik yang lebih spesifik, seperti kehilangan kemampuan untuk berjalan, dan menunjukkan gerakan tangan berulang yang tidak biasa. Pada ASD, gangguan motorik tidak sejelas pada RTT, dan biasanya tidak melibatkan kehilangan keterampilan sebelumnya. Diagnosis ASD lebih sering didasarkan pada pengamatan klinis terhadap perilaku dan perkembangan anak.<sup>39,40</sup>

Kondisi epilepsi sering kali menyertai RTT, terutama pada usia dini. Namun, perbedaan pentingnya adalah pada fase regresi RTT yang tidak ditemukan pada kondisi

epilepsi.<sup>41</sup> Sindrom Angelman sering disertai dengan perilaku yang mencolok, seperti tawa atau kelucuan yang tidak terkendali, yang tidak terjadi pada RTT. Penderita Prader-Willi cenderung menampilkan masalah terkait dengan nafsu makan berlebihan dan obesitas, yang juga tidak ada pada RTT. Tes genetik untuk kedua sindrom ini, seperti analisis kromosom 15 untuk Sindrom Angelman, dapat membedakan kondisi-kondisi ini dari RTT.<sup>41</sup>

### TERAPI RTT

Berbagai penelitian RTT telah dilakukan untuk memahami dan merancang metode terapi yang sesuai. *Control trial* yang telah dilakukan pada RTT secara individual belum menghasilkan efek yang dramatis, yaitu dengan pemberian opioid antagonis naltrexone, asam amino L-carnitine yang penting dalam metabolisme asam lemak dan folate betanine yang meningkatkan sumber methyl. Trazodone (modulator reseptor serotonin), chloral hidrat cair dan melatonin digunakan untuk mengatasi gangguan tidur pada pasien RTT. Terapi profilaksis pemberian vit D serta biphosphonates mencegah penurunan masa tulang karena terjadi penurunan kadar vitamin D pada pasien RTT.<sup>42-44</sup>

Penelitian menggunakan tikus model dilakukan untuk meneliti perubahan neurochemical dan molecular pada RTT. Sebagai contoh tikus MeCP- mengalami penurunan ekspresi Bdnf, apabila ekspresi Bdnf ditingkatkan maka tikus dapat bertahan hidup. Obat yang diteliti dapat meningkatkan Bdnf adalah CX546 dan tripeptida *insulin-like growth factor 1* (IGF1). Penurunan kadar serotonin pada RTT dapat diatasi dengan pemberian *serotonin*

*receptor 1a agonist* 8-OHDPAT dikombinasi dengan GABA *reuptake inhibitor* NO-711. Pemberian *chronic L-dopa* dapat mengatasi defisiensi dopamine dan norepinephrine untuk meningkatkan defisiensi motorik.<sup>45</sup>

Sasaran lain terapi RTT adalah meningkatkan kadar *MeCP2* melalui terapi gene. Salah satunya dengan menurunkan kadar miRNA yang mentarget *MeCP2* seperti miR-132, miR-212, mir-802, dan miR-155 pada populasi mosaik karena masih terdapat MeCP yang normal. Metode lainnya adalah dengan pemberian *Aminoglycosides* (AGs) seperti Gentamisin yang dapat mensupresi mutasi nonsense *MeCP2*. Namun efek sampingnya adalah nefrotoksik dan ototoksik.<sup>45,46</sup>

Program rehabilitasi fisik diperlukan untuk mengontrol dan meningkatkan keseimbangan, gerakan, fleksibilitas dan kekuatan otot. Terapi okupasional dibutuhkan untuk meningkatkan penggunaan tangan dan mengatasi gerakan stereotipik. Kemampuan berkomunikasi dan sosialisasi juga perlu mendapat perhatian khusus. Asupan kalori, nutrisi, cairan dan serat harus cukup. Obat-batan anti psikotik (thioridazine, antidepresan trisiklik), anti aritmia (quinidine, sotalol, amiodarone) serta antibiotik (eritromisin) perlu dihindari apabila pasien mengalami gangguan konduksi jantung (seperti QT interval memanjang) karena dapat memperburuk kondisinya.<sup>47,48</sup>

Berbagai penelitian terkait *Rett Syndrome* (RTT) telah dilakukan untuk memahami dan merancang metode terapi yang tepat. Uji coba terkontrol pada RTT secara individual belum menunjukkan efek yang signifikan, meskipun

beberapa terapi telah diuji, seperti pemberian opioid antagonis naltrekson, asam amino L-carnitine yang berperan penting dalam metabolisme asam lemak, dan folate betanine yang meningkatkan sumber metil. Trazodon (modulator reseptor serotonin), chloral hidrat cair, dan melatonin digunakan untuk mengatasi gangguan tidur pada pasien RTT. Terapi profilaksis dengan pemberian vitamin D serta bifosfonat bertujuan untuk mencegah penurunan massa tulang, karena pasien RTT sering mengalami penurunan kadar vitamin D.<sup>42-44</sup>

Penelitian menggunakan model tikus juga dilakukan untuk menyelidiki perubahan neurokimia dan molekuler pada RTT. Contohnya, tikus dengan mutasi *MeCP2* menunjukkan penurunan ekspresi *Bdnf*. Namun, jika ekspresi *Bdnf* ditingkatkan, tikus tersebut dapat bertahan hidup. Obat yang telah diteliti untuk meningkatkan *Bdnf* antara lain *CX546* dan *tripeptida insulin-like growth factor 1 (IGF1)*. Penurunan kadar serotonin pada RTT dapat diatasi dengan pemberian agonis reseptor serotonin 1a, 8-OHDPAT, yang dikombinasikan dengan inhibitor reuptake GABA, NO-711. Selain itu, pemberian L-dopa secara kronis dapat mengatasi defisiensi dopamin dan norepinefrin, serta meningkatkan gangguan motorik yang terkait.<sup>45</sup>

Sasaran terapi lainnya adalah untuk meningkatkan kadar *MeCP2* melalui terapi gen. Salah satunya adalah dengan menurunkan kadar miRNA yang menarget *MeCP2*, seperti miR-132, miR-212, miR-802, dan miR-155, pada populasi mosaik yang masih memiliki beberapa *MeCP2* normal. Metode lain adalah pemberian aminoglikosida (AGs), seperti gentamisin, yang

dapat mengatasi mutasi *nonsense* pada *MeCP2*. Namun, penggunaan AGs dapat menimbulkan efek samping berupa nefrotoksisitas dan ototoksisitas.<sup>45,46</sup>

Program rehabilitasi fisik sangat diperlukan untuk mengontrol dan meningkatkan keseimbangan, gerakan, fleksibilitas, serta kekuatan otot. Terapi okupasional juga penting untuk meningkatkan penggunaan tangan dan mengatasi gerakan stereotipik. Kemampuan berkomunikasi dan bersosialisasi juga harus mendapatkan perhatian khusus. Selain itu, asupan kalori, nutrisi, cairan, dan serat harus mencukupi kebutuhan pasien. Obat-obatan seperti antipsikotik (misalnya thioridazine), antidepresan trisiklik, antiaritmia (seperti quinidine, sotalol, amiodarone), serta antibiotik (misalnya eritromisin) sebaiknya dihindari pada pasien RTT yang mengalami gangguan konduksi jantung (seperti perpanjangan interval QT), karena obat-obatan tersebut dapat memperburuk kondisinya.<sup>47,48</sup>

## KESIMPULAN

Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mengidentifikasi peran protein *MeCP2* pada otak, meskipun mekanisme pasti bagaimana mutasi *MeCP2* dapat menyebabkan defek fungsi protein dan berkontribusi terhadap patogenesis *Rett Syndrome* masih belum sepenuhnya dipahami. Fenotip RTT yang menyerupai berbagai gangguan perkembangan neurologis lainnya menunjukkan adanya proses patogenik yang menginduksi kondisi tersebut, yaitu mutasi pada *MeCP2*. Memahami patologi seluler dan molekuler pada RTT dapat memperluas wawasan mengenai peran modifikasi epigenetik

dalam fungsi dan perkembangan sistem saraf, serta membantu memahami patogenesis berbagai gangguan perkembangan neuronal lainnya.

#### DAFTAR REFERENSI

1. Good K V, Vincent JB, Ausió J. MeCP2: the genetic driver of Rett syndrome epigenetics. *Front Genet.* 2021;12:620859.
2. Percy AK. Progress in Rett Syndrome: from discovery to clinical trials. *Wien Med Wochenschr.* 2016;166(11):325.
3. Timpano S, Picketts DJ. Neurodevelopmental disorders caused by defective chromatin remodeling: phenotypic complexity is highlighted by a review of ATRX function. *Front Genet.* 2020;11:885.
4. Liyanage VRB, Rastegar M. Rett syndrome and MeCP2. *Neuromolecular Med.* 2014;16:231-264.
5. Yang Y, Kucukkal TG, Li J, Alexov E, Cao W. Binding analysis of methyl-CpG binding domain of MeCP2 and Rett syndrome mutations. *ACS Chem Biol.* 2016;11(10):2706-2715.
6. Zahorakova D. Rett Syndrome. *Chromatin Remodel.* Published online 2013.
7. Buchanan CB, Stallworth JL, Scott AE, et al. Behavioral profiles in Rett syndrome: data from the natural history study. *Brain Dev.* 2019;41(2):123-134.
8. Barnes K V, Coughlin FR, O'Leary HM, et al. Anxiety-like behavior in Rett syndrome: characteristics and assessment by anxiety scales. *J Neurodev Disord.* 2015;7:1-14.
9. Kyle SM, Vashi N, Justice MJ. Rett syndrome: a neurological disorder with metabolic components. *Open Biol.* 2018;8(2):170216.
10. Gold WA, Krishnaraj R, Ellaway C, Christodoulou J. Rett syndrome: a genetic update and clinical review focusing on comorbidities. *ACS Chem Neurosci.* 2018;9(2):167-176.
11. Pitzianti MB, Santamaria Palombo A, Esposito S, Pasini A. Rett syndrome in males: The different clinical course in two brothers with the same microduplication MECP2 Xq28. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(17):3075.
12. Brown K, Selfridge J, Lager S, et al. The molecular basis of variable phenotypic severity among common missense mutations causing Rett syndrome. *Hum Mol Genet.* 2016;25(3):558-570.
13. Pidcock FS, Salorio C, Bibat G, et al. Functional outcomes in Rett syndrome. *Brain Dev.* 2016;38(1):76-81.
14. Frullanti E, Papa FT, Grillo E, et al. Analysis of the phenotypes in the Rett networked database. *Int J Genomics.* 2019;2019(1):6956934.
15. Xiol C, Vidal S, Pascual-Alonso A, et al. X chromosome inactivation does not necessarily determine the severity of the phenotype in Rett syndrome patients. *Sci Rep.* 2019;9(1):11983.
16. Kadam SD, Sullivan BJ, Goyal A, Blue ME, Smith-Hicks C. Rett syndrome and CDKL5 deficiency disorder: from bench to clinic. *Int J Mol Sci.* 2019;20(20):5098.
17. Pascual-Alonso A, Martínez-Monseny AF, Xiol C, Armstrong J. MECP2-related disorders in males. *Int J Mol Sci.* 2021;22(17):9610.
18. Zhang Q, Zhao Y, Bao X, et al. Familial cases and male cases with MECP2 mutations. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet.* 2017;174(4):451-457.
19. Ajithakumari G. Rett Syndrome. *TNNMC J Nurs Educ.* 2023;11(2):15-18.
20. Takeguchi R, Kuroda M, Tanaka R, et al. Structural and functional changes in the brains of patients with Rett syndrome: A multimodal MRI study. *J Neurol Sci.* 2022;441:120381.
21. Rodríguez EM. SOCIAL AND SENSORY DEFICITS IN RETT SYNDROME. Published online 2023.
22. Zandl-Lang M, Züllig T, Trötz Müller M, et al. Changes in the cerebrospinal fluid and plasma lipidome in patients with Rett syndrome. *Metabolites.* 2022;12(4):291.
23. Kong Y, Li Q bo, Yuan Z hong, et al. Multimodal neuroimaging in Rett syndrome with MECP2 mutation. *Front Neurol.* 2022;13:838206.
24. He L, Caudill MS, Jing J, et al. A weakened recurrent circuit in the hippocampus of Rett syndrome mice disrupts long-term memory representations. *Neuron.* 2022;110(10):1689-1699.
25. Zachariah RM, Rastegar M. Linking epigenetics to human disease and Rett syndrome: the emerging novel and challenging concepts in MeCP2 research.

- Neural Plast.* 2012;2012(1):415825.
26. Du Q, Luu PL, Stirzaker C, Clark SJ. Methyl-CpG-binding domain proteins: readers of the epigenome. *Epigenomics.* 2015;7(6):1051-1073.
  27. Pejhan S, Rastegar M. Role of DNA methyl-CpG-binding protein MeCP2 in Rett syndrome pathobiology and mechanism of disease. *Biomolecules.* 2021;11(1):75.
  28. Wang J, Xiao Y, Liu C, et al. Emerging physiological and pathological roles of MeCP2 in non-neurological systems. *Arch Biochem Biophys.* 2021;700:108768.
  29. Samaco RC, Neul JL. Complexities of Rett syndrome and MeCP2. *J Neurosci.* 2011;31(22):7951-7959.
  30. Martínez de Paz A, Ausió J. MeCP2, a modulator of neuronal chromatin organization involved in Rett syndrome. *Neuroepigenomics Aging Dis.* Published online 2017:3-21.
  31. Sharma K, Singh J, Frost E, Pillai P. MeCP2 in central nervous system glial cells: current updates. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2018;78(1):30-40.
  32. Ausió J. MeCP2 and the enigmatic organization of brain chromatin. Implications for depression and cocaine addiction. *Clin Epigenetics.* 2016;8:1-13.
  33. Nageshappa S, Carromeu C, Trujillo CA, et al. Altered neuronal network and rescue in a human MECP2 duplication model. *Mol Psychiatry.* 2016;21(2):178-188.
  34. Tillotson R, Bird A. The molecular basis of MeCP2 function in the brain. *J Mol Biol.* 2020;432(6):1602-1623.
  35. Li W, Pozzo-Miller L. BDNF deregulation in Rett syndrome. *Neuropharmacology.* 2014;76:737-746.
  36. Cao Q, Zou Q, Zhao X, et al. Regulation of BDNF transcription by Nrf2 and MeCP2 ameliorates MPTP-induced neurotoxicity. *Cell Death Discov.* 2022;8(1):267.
  37. Ehrhart F, Coort SLM, Cirillo E, Smeets E, Evelo CT, Curfs LMG. Rett syndrome—biological pathways leading from MECP2 to disorder phenotypes. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11:1-13.
  38. Maxwell SS. Biochemical characterization of MeCP2 in the brain. Published online 2017.
  39. D’Mello III SR. MECP2 and the biology of MECP2 duplication syndrome. *J Neurochem.* 2021;159(1):29-60.
  40. Barbaresi W, Cacia J, Friedman S, et al. Clinician diagnostic certainty and the role of the autism diagnostic observation schedule in autism spectrum disorder diagnosis in young children. *JAMA Pediatr.* 2022;176(12):1233-1241.
  41. Wang TS, Tsai WH, Tsai LP, Wong SB. Clinical characteristics and epilepsy in genomic imprinting disorders: Angelman syndrome and Prader–Willi syndrome. *Tzu Chi Med J.* 2020;32(2):137-144.
  42. Percy AK, Ananth A, Neul JL. Rett Syndrome: The Emerging Landscape of Treatment Strategies. *CNS Drugs.* Published online 2024:1-17.
  43. Kaufmann WE, Stallworth JL, Everman DB, Skinner SA. Neurobiologically-based treatments in Rett syndrome: opportunities and challenges. *Expert Opin orphan drugs.* 2016;4(10):1043-1055.
  44. Gomathi M, Padmapriya S, Balachandar V. Drug studies on Rett syndrome: from bench to bedside. *J Autism Dev Disord.* 2020;50(8):2740-2764.
  45. Miranda-Lourenço C, Duarte ST, Palminha C, et al. Impairment of adenosinergic system in Rett syndrome: Novel therapeutic target to boost BDNF signalling. *Neurobiol Dis.* 2020;145:105043.
  46. Gadalla KKE, Ross PD, Hector RD, Bahey NG, Bailey MES, Cobb SR. Gene therapy for Rett syndrome: prospects and challenges. *Future Neurol.* 2015;10(5):467-484.
  47. Lim J, Greenspoon D, Hunt A, McAdam L. Rehabilitation interventions in Rett syndrome: a scoping review. *Dev Med Child Neurol.* 2020;62(8):906-916.
  48. Yang D, Robertson HL, Condliffe EG, Carter MT, Dewan T, Gnanakumar V. Rehabilitation therapies in Rett syndrome across the lifespan: A scoping review of human and animal studies. *J Pediatr Rehabil Med.* 2021;14(1):69-96.