

ÍNDEX

ABREVIATURES	1
INTRODUCCIÓ	3
1. ASPECTES CLÍNICS	5
1.1 Formes clíniques de la malaltia. Criteris diagnòstics	5
1.2 Neuropatologia del cervell	8
2. ASPECTES GENÈTICS	11
2.1 Mapatge del locus RTT	11
2.1.1 Models d'herència per a l'RTT	11
2.1.2 Identificació del gen causant de l'RTT	12
2.2 El gen <i>MECP2</i>	14
2.3 La proteïna MeCP2	16
2.4 Família de proteïnes MBD i MeCP2	18
2.5 Espectre de mutacions del gen <i>MECP2</i> en l'RTT	20
2.6 Casos familiars a l'RTT	21
2.7 Inactivació del cromosoma X	22
2.8 Correlacions genotip-fenotip	23
2.9 RTT en barons	24
2.10 Heterogeneïtat fenotípica de les mutacions en <i>MECP2</i>	24
2.11 MeCP2 en SNC	26
3. MODELS ANIMALS	29
3.1 Teràpia	30
HIPÒTESIS DE TREBALL	31
OBJECTIUS	35
RESULTATS	39
Capítol 1. Estudis previs a la identificació del gen <i>MECP2</i>	41
1.1 Cartografiat del locus RTT al cromosoma X	43
1.1.1 Anàlisi de concordança-discordança en casos familiars	43
1.1.2 Està causada l'RTT per una mutació dinàmica?	
Anàlisi de desequilibri de lligament	46
1.2 Anàlisi de mutacions a l'mtDNA	49
Capítol 2: Anàlisi genètica de la síndrome de Rett.	
Correlacions genotip-fenotip i aplicacions diagnòstiques	55
2.1 Anàlisi de mutacions en la regió codificant del gen <i>MECP2</i> . Correlacions genotip-fenotip	57
2.1.1 Monrós E, Armstrong J, Aibar E, Poo P, Canós I, Pineda M (2001) <i>Rett syndrome in Spain: mutation analysis and clinical</i>	

	<i>correlations. Brain & Dev</i> 23:S251-S253. _____	57
2.1.2	Armstrong J, Pineda M, Aibar E, González E, Garrido C, Jabalera M, Campistol J, Póo P, Vernet A, Pérez MM, Geán E, Monrós E. <i>Genetic and clinical analysis of Rett syndrome: a new approach for genotype-phenotype correlation (en preparació).</i> _____	63
2.2	Consell genètic: polimorfismes i diagnòstic prenatal _____	83
2.2.1	Moses LM*, Armstrong J*, Hoffbubr K, Pineda M, Bibat G, González E, Galán F, Naidu S, Hoffman E, Monrós E. <i>In frame deletions in the MECP2 gene inherited as polymorphisms in two girls with Rett syndrome. Am J Med Genet.</i> * <i>Both authors contributed equally to this work (enviat).</i> _____	83
2.2.2	Armstrong J, Aibar E, Pineda M, Pérez MM, Géan E, Carrera M, Casas C, Martínez F, Monrós E (2002) <i>Prenatal diagnosis in Rett syndrome. Fetal Diagn Ther</i> 17:200-204. _____	97
2.3	Anàlisi de l'RTT en barons _____	105
2.3.1	Armstrong J, Poo P, Pineda M, Aibar E, Geán E, Català V, Monrós E. (2001) <i>Classic Rett syndrome in a boy as a result of somatic mosaicism for a MECP2 mutation. Ann Neurol</i> 5:692. _____	105
2.3.2	Anàlisi del gen <i>MECP2</i> en pacients barons amb clínica rettoide. _____	109
Capítol 3.	Anàlisi de mutacions i polimorfismes a la regió 5'UTR de <i>MECP2</i> _____	111
Capítol 4.	Descripció d'un <i>splicing</i> alternatiu a 5' del gen <i>MECP2</i> _____	117
DISCUSSIÓ	_____	123
1.	Abans del gen <i>MECP2</i> _____	127
1.1	Estudis en el cromosoma X _____	127
1.2	Estudis en el DNA mitocondrial _____	127
2.	El gen <i>MECP2</i> _____	129
2.1	Anàlisi de mutacions en el gen <i>MECP2</i> _____	129
2.1.1	<i>Espectre de mutacions del gen MECP2 en pacients RTT</i> _____	129
2.1.2	<i>Punt calent de reordenaments en la regió C-ter del gen MECP2</i> _____	132
2.2	L'RTT: una malaltia causada per un únic gen? _____	133
2.2.1	<i>Altres estratègies per cercar mutacions en el gen MECP2</i> _____	133
2.2.1.1	Cerca de mutacions en el gen <i>MECP2</i> a nivell d'RNA _____	134
2.2.1.2	Cerca de mutacions en la regió 5' del gen <i>MECP2</i> a nivell de DNA _____	135
2.2.2	<i>Homogeneïtat/heterogeneïtat genètica de l'RTT</i> _____	136
2.3	Correlacions genotip-fenotip _____	137
2.3.1	<i>Anàlisis de les correlacions genotip-fenotip</i> _____	137
2.3.2	<i>Mutacions en el gen MECP2 en barons</i> _____	139
2.3.3	<i>Consell genètic als familiars de pacients amb RTT</i> _____	140
2.3.4	<i>Present i perspectives diagnòstiques</i> _____	140
CONCLUSIONS	_____	143

ADDENDA	147
Articles del nostre grup en relació a l'RTT	149
Protocols de PCR per a l'anàlisi de mutacions a la regió codificant del gen <i>MECP2</i>	161
1. Seqüenciació directa	161
2. Digestió amb enzims de restricció	162
3. Anàlisi de grans reordenaments	163
4. ARMS	163
BIBLIOGRAFIA	165

