

## CONCLUSIONS



1. Mutacions en la regió codificant del gen *MECP2* causen un ampli espectre de formes clàssiques i variants d'RTT.
2. El percentatge de detecció de mutacions varia segons la forma clínica de la malaltia, essent major en les formes amb llenguatge conservat i les clàssiques, i menor en les d'inici precoç. No s'ha detectat cap mutació en pacients amb epilèpsia precoç.
3. Totes les mutacions identificades tenen un origen *de novo*.
4. Degut al risc de mosaïcisme germinal, el diagnòstic prenatal està indicat en l'RTT, independentment del sexe del fetus, sempre que es conegui la mutació en la germana afectada.
5. Barons amb cariotip normal poden presentar RTT clàssica degut a mosaïcisme somàtic per una mutació en el gen *MECP2*.
6. Delecions en pauta en la regió C-terminal de la proteïna MeCP2 poden ser variants polimòrfiques sense relació amb la malaltia.
7. Les mutacions de canvi de sentit s'associen a formes menys greus d'RTT. Les mutacions que causen proteïna truncada, en canvi, poden causar tot l'espectre clínic de la malaltia
8. Les mutacions de canvi de sentit es troben preferentment localitzades en el domini MBD, mentre que les mutacions que causen proteïna truncada tendeixen a produir-se en el domini TRD.
9. Els grans reordenaments constitueixen el 3% de les mutacions a *MECP2* i semblen associar-se a formes greus d'RTT.
10. Les pacients portadores de mutacions de canvi de sentit tenen més capacitat de seure a l'edat normal i mantenir la sedestació que les pacients portadores de mutacions causants de proteïna truncada.
11. Les pacients portadores de mutacions amb canvi de sentit tenen més capacitat d'aprendre a caminar i mantenir la deambulació que les pacients amb mutació causant de proteïna truncada. Una gran proporció d'aquestes mai no adquireix la marxa.
12. Les mutacions causants de proteïna truncada s'associen amb major freqüència a anomalies respiratòries.
13. Les pacients amb mutació en el domini MBD tenen més capacitat de seure i caminar que les pacients amb mutació en el domini TRD.
14. Les pacients amb mutació en el domini MBD acostumen a presentar una simptomatologia més lleu que les pacients amb mutació en el domini TRD.
15. No s'han detectat diferències significatives entre ambdós tipus de mutacions ni en la seva localització, en relació a l'edat d'inici de la malaltia, la desacceleració del perí-

metre cefàlic, la capacitat de llenguatge, la presència o absència d'epilèpsia, l'ús de les mans ni l'edat d'inici de les estereotípies.

16. El canvi -5134delC trobat en l'exó1 del gen *MECP2* en una pacient amb forma clàssica podria tenir un efecte patogènic i ser el causant de la malaltia en la pacient: la deleció afecta la diana d'un factor de transcripció i provoca una disminució en la seva afinitat d'unió.
17. El TF que s'uneix al primer exó de *MECP2* no és SP1, i sembla ser específic del sistema nerviós.
18. Existeix un *splicing* alternatiu a la regió 5' de *MECP2* que no és específic de teixit, i que podria donar lloc a dues isoformes de MeCP2 divergents a N-terminal.
19. Desconeixem encara si l'RTT presenta homogeneïtat o heterogeneïtat genètica.