

GENOMA HUMÀ I PATOGÈNIA NEUROLÒGICA

MONTSERRAT MILÀ

Servei de Genètica, Hospital Clínic, Barcelona

Un dels camps més fructífers de la recerca genètica dels darrers anys ha estat el de les malalties neurològiques. El fet d'aplicar les noves tècniques de biologia molecular a les clàssiques malalties neurològiques ha permès conèixer-ne l'etiologia alhora que permet disposar de noves eines diagnòstiques. La neurologia és una de les branques de la medicina que s'ha beneficiat més dels avenços de la genètica mèdica i molecular. Les malalties d'Alzheimer, de Huntington, diversos tipus d'atàxies, la malaltia de Charcot-Marie-Tooth, la distròfia miotònica, la distròfia muscular Duchenne i de Becker, les neurofibromatosis, etc., són alguns exemples de patogènia neurològica en els quals actualment es coneix el defecte molecular que les causa. L'estudi molecular permet confirmar el diagnòstic clínic, fer la detecció de portadors, el diagnòstic presimptomàtic, i poder oferir un consell genètic acurat a les famílies. És d'esperar que en un futur no llunyà també serà possible la guarició d'un gran nombre d'aquestes patologies.

El terme alteració neurogenètica defineix una malaltia causada per un defecte en un o més gens que afecten la diferenciació i funció del neuroectoderma i els seus derivatius. Hi ha dos tipus d'alteracions neurogenètiques, aquelles que resulten d'un mal funcionament en el neuroectoderma (tipus 1), que comprèn els defectes neurològics hereditaris clàssics com els defectes neuromusculars i de desenvolupament del cervell, i aquelles que estan causades indirectament per una funció anormal d'un gen que no s'expressa en el sistema nerviós central (tipus 2), que comprenen bàsicament les malalties metabòliques.

El Projecte Genoma Humà és un esforç internacional de recerca en què el principal objectiu és conèixer en detall el mapa genètic i físic dels 24 cromosomes diferents que té l'espècie humana. Això suposa determinar la seqüència de 3000 milions de nucleòtids que formen el nostre DNA. Un dels primers objectius ha estat desenvolupar marcadors altament polimòrfics distribuïts uniformement al llarg de tot el genoma. Aquesta primera tasca, en bona part ja realitzada, ha permès la identificació i localització d'un gran nombre de gens dels quals només es coneixia l'efecte fenotípic.

ALTERACIONS CROMOSÒMIQUES I PATOGÈNIA

El primer pas per localitzar un gen, és conèixer el cromosoma on es troba. En aquest aspecte els estudis citogenètics han resultat fonamentals. Casos en què un individu amb un reordenament cromosòmic presentava una malaltia concreta associada, han permès situar el gen responsable en aquest punt del cromosoma. Les noves tècniques de FISH (hibridació in situ fluorescent) de citogenètica molecular i la millora de les tècniques d'alta resolució cromosòmica han ajudat a determinar petits reordenaments que abans passaven desapercebuts. Hi ha un grup de malalties neurològiques que estan causades per petites pèrdues de material genètic (delecions) com la síndrome de Mieler-Dieker (MDS) o la lisencefàlia aïllada (ILS); ambdues s'associen a delecions a 17p13.3. En el primer cas la majoria de pacients tenen delecions visibles citogenèticament, mentre que en el segon tan sols es detecten a nivell molecular. A mesura que han avançat els estudis, s'ha vist que la síndrome de Mieler-Dieker és una síndrome de gens contigus, la qual conté el gen *LIS-1* responsable de la lisencefàlia aïllada. Avui, el diagnòstic d'aquestes malalties és possible per FISH o bé mitjançant marcadors polimòrfics de la regió. Altres malalties neurològiques degudes a petites delecions que engloben gens contigus i que estan íntimament relacionades són la síndrome de Prader-Willi (PWS) i la síndrome d'Angelman (AS). Ambdues síndromes estan situades a la mateixa regió del cromosoma 15 (15q11-13) i estan causades per la pèrdua d'aquesta petita regió, algunes vegades visible per citogenètica i d'altres només a nivell molecular, perquè són molt petites o bé perquè es deuen a disomies uniparentals. Els estudis moleculars emprant marcadors microsatèl·lits han demostrat que quan la pèrdua és d'origen matern la manifestació fenotípica és la d'AS, mentre que quan és d'origen patern és la de PWS. Aquest fenomen és conegut com a empremta («imprinting») genòmica.

DISTRÒFIES MUSCULARS DE DUCHENNE I BECKER: CLONATGE POSICIONAL

La majoria de malalties neurològiques estan causades per mutacions puntuals o per delecions o duplicacions tan petites que la citogenètica no pot evidenciar l'anomalia. Per tant, s'ha hagut de desenvolupar altres maneres de situar els gens. Un dels mètodes emprats s'ha anomenat clonatge funcional i es refereix al fet que la identificació d'un gen que causa una malaltia es fa basant-se en el defecte funcional. Aquest mètode ha tingut èxit amb diverses malalties, com per exemple la fenilcetonúria, però degut al nostre desconeixement general sobre els defectes bàsics en la majoria de les malalties neurològiques aquest és un camí difícil.

El gran nombre de marcadors desenvolupats recentment al llarg de tot el genoma permeten abordar l'estudi de gens per clonatge posicional, és a dir, determinant la seva posició en el mapa sense conèixer el defecte funcional. Consisteix a realitzar una anàlisi de lligament entre els marcadors coneguts i

la malaltia en diverses famílies amb algun membre afectat o en famílies grans amb molts membres afectats. Aquestes dades són processades per programes d'ordinador que analitzen el lligament i finalment el gen responsable de la malaltia queda lligat a uns marcadors dels quals coneixem la seva localització. La citogenètica pot ser de gran ajut si tenim la sort que en algun cas coincideixi la malaltia amb un reordenament cromosòmic, com va ser el cas del primer gen identificat per clonatge posicional. Aquest gen va ser el de les distròfies musculars progressives de Duchenne (DMD) i Becker (BMD), les quals estan causades per mutacions al gen de la distrofina situat al cromosoma X (Xp12). Per a la localització d'aquest gen va resultar crucial el fet de trobar un cas d'una translocació entre un cromosoma 21 i un cromosoma X en un pacient afectat de DMD. La forma més severa, la DMD, és deguda a la manca de la distrofina i la forma més lleu, BMD, es correlaciona amb la presència d'una distrofina anòmala. L'explicació a nivell molecular és que en el primer cas es perd la pauta de lectura i no hi ha síntesi de proteïna a partir del punt on s'ha produït la mutació, mentre que en la BMD la pauta de lectura es conserva i la proteïna se sintetitza, encara que no de forma completa. Un terç dels pacients amb DMD presenten delecions al gen i la resta tenen altres tipus de mutacions (duplicacions, mutacions puntuals, etc.).

GENS CANDIDATS PER FUNCIO O POSICIO: LEUCODISTRÒFIES I NEUROPATIES PERIFÈRIQUES

En algunes malalties neurològiques s'ha emprat l'estudi de gens candidats per funció o per posició. Per diversos mètodes es relaciona una malaltia amb un gen que, per la seva funció, podria estar implicat en aquesta malaltia. Després es tracta de demostrar quines mutacions en aquest gen causen la malaltia. L'estudi de gens candidats pressuposa aplicar mètodes de cribratge de mutacions puntuals, petites delecions, duplicacions, etc... Per aquest mètode s'ha aïllat gens com el responsable de l'adrenoleucodistròfia, neuropaties sensorials i motores hereditàries, l'esclerosi lateral amiotròfica i síndromes neurogenètiques tumorals com la neurofibromatosi tipus 2.

Hi ha dos tipus de leucodistròfies lligades al cromosoma X en les quals la formació de la mielina central està alterada: la malaltia de Pelizaeus-Merzbacher (PMD) i l'adrenoleucodistròfia (ALD). En la PMD el gen ha estat assignat al braç curt del cromosoma X (Xp22) i mutacions en un gen *PLP* que codificava per una proteïna proteolipídica es va veure que causaven la malaltia. En el cas de la ALD, els estudis bioquímics d'un pacient van revelar que una cadena molt llarga d'àcids grassos (VLCFA) s'acumulava als òrgans afectats, degut a una β -oxidació deficitària als peroxisomes; l'enzim VLCFA-Co sintetasa, que catalitza la β -oxidació dels peroxisomes va fer pensar que podria ser un gen candidat. No obstant, va ser l'anàlisi de lligament i les tècniques de clonatge posicional les que van determinar que delecions en Xq28 donaven lloc a la malaltia i va ser en un gen que codificava una proteïna peroxisomal (PMP70).

Una altra font d'informació són els models animals, especialment el ratolí. Amb aquesta estratègia va ser identificat un dels gens responsables de la síndrome de Charcot-Marie-Tooth tipus1 (CMT1). Col·lectivament, els defectes hereditaris dels nervis perifèrics representen un grup comú de malalties neurològiques. La malaltia de Charcot-Marie-Tooth tipus1 (CMT1) és una alteració neurològica progressiva, que representa la neuropatia perifèrica més freqüent amb una prevalença d'1 en 2500. No es tracta d'una malaltia simple, sinó que engloba diverses formes de polineuropaties desmielinitzants amb diversos loci: cromosoma 17 (CMT1A), cromosoma 1 (CMT1B) i cromosoma X (CMTX) i encara existeix una altra forma (CMT1C), de la qual es desconeix la localització. Hi ha diverses formes d'herència, però gairebé el 60% dels casos corresponen a la forma autosòmica dominant. El defecte molecular d'aquesta forma és una duplicació del gen *PMP-22* localitzat al braç curt del cromosoma 17 (p11.2–p12, banda duplicada). Si aquesta mateixa banda està delecionada (una sola còpia) es produeix la neuropatia hereditària per pressió (HNPP). També s'ha descrit mutacions puntuals en el gen *PMP-22* en aquesta regió que donen lloc a CMT1A. Una altra de les formes de CMT, la tipus 1B, es localitza en el cromosoma 1 (1q22–23) i el gen responsable codifica la proteïna zero de la mielina P_0 . Les formes recessives tenen més afectació clínica que les dominants, com també les lligades al cromosoma X, que estan associades a defectes en el gen de la connexina 32 situat a Xq13–q21, que s'expressa fonamentalment a nervis perifèrics i ja s'ha descrit diverses mutacions puntuals en aquest gen. L'heterogeneïtat genètica de les malalties perifèriques hereditàries queda resumida a la taula 1 amb els diferents tipus, localitzacions cromosòmiques i els defectes moleculars, com exemple de la gran complexitat genètica que presenten algunes de les malalties neurològiques.

MUTACIONS DINÀMIQUES I PATOGÈNIA NEUROLÒGICA

Potser l'avenç més espectacular en neurogenètica s'ha produït en el descobriment de les mutacions dinàmiques, que és com s'anomenen les mutacions degudes a les expansions de triplets. Les malalties per mutació dinàmica tenen per defecte molecular l'expansió dels triplets CGG, CTG i CAG i GAA. Com el seu nom indica, són mutacions no estables i l'expansió dels triplets es produeix durant la divisió cel·lular, tant en meïosi com en mitosi. Aquestes malalties es poden dividir en dos grans grups: aquelles en què el triplet està en una regió del gen que no es tradueix i aquelles l'expansió de les quals es produeix a la zona codificadora (taula 2). En el primer cas la malaltia és deguda a una pèrdua de funció, ja que a partir d'un cert nombre de repeticions el gen queda blocat i deixa de sintetitzar el producte. Es poden produir grans expansions que arriben a tenir milers de triplets. En el segon cas el gen funciona i és transcrit i traduït, però dóna lloc a una proteïna anòmala amb un aminoàcid que es repeteix moltes vegades. En aquests casos les

TAULA 1. Neuropaties perifèriques hereditàries i els seus gens

Locus	Localització	Gen	Mecanisme
<u>Charcot-Marie-Tooth tipus 1</u>			
CMT1A	17p11.2-12	<i>PMP-22</i>	duplicació
CMT1B	1q22.23	<i>P₀</i>	mutació puntual
CMT1C	desconeguda	desconegut	desconegut
CMTX	Xq13.3	<i>connexina 32</i>	
CMT4A	8q	desconegut	desconegut
<u>Charcot-Marie-Tooth tipus 2</u>			
CMT2A	1p36	desconegut	desconegut
CMT2B	desconeguda	desconegut	desconegut
CMT2C	desconeguda	desconegut	desconegut
<u>Dejarine-Sottas</u>			
DSDA	17p11.2-12	<i>PMP-22</i>	mutació puntual
SSDB	1q22-23	<i>P₀</i>	mutació puntual
<u>Neuropatia hereditària per pressió</u>			
HNPP	17p11.2-12	<i>PMP2-2</i>	deleció/mut.punt.

expansions són limitades com a màxim a 100 triplets. La malaltia pot ser deguda a un guany de funció o bé a un enverinament cel·lular per la presència d'aquesta proteïna anòmala. Totes aquestes malalties tenen característiques comunes: (i) són malalties neurodegeneratives; (ii) presenten una herència mendeliana de tipus dominant; (iii) són molt homogènies des del punt de vista molecular, és a dir, la mutació que les causa és l'expansió d'un triplet i d'altres tipus de mutacions es presenten amb una freqüència molt baixa; (iv) presenten anticipació; (v) presenten un fenomen d'empremta («imprinting») genètica, és a dir l'efecte fenotípic és diferent segons el progenitor que transmet la malaltia; (vi) hi ha una bona correlació fenotip-genotip.

Fins ara s'ha descrit onze malalties neurològiques, causades per l'expansió de triplets repetitius: síndrome del cromosoma X fràgil, retard mental degut a la fragilitat tipus FRAXE, distròfia miotònica de Steiner, atròfia espinobulbar, atàxia espinocerebel·losa tipus dominant SCA1, Machado Joseph, SCA3, malaltia de Huntington, i l'atròfia dentato-rubro-pàl·lido-luisiana i atàxia de Friedreich, pel fet que hi ha malalties clínicament i genèticament similars a les anteriors per a les quals encara no es coneix el gen responsable, és d'esperar que aquestes malalties també tinguin mutacions dinàmiques.

La distròfia miotònica és una malaltia multisistèmica en la qual les manifestacions musculars més rellevants són la debilitat i la miotonia. Els

TAULA 2. Malalties degudes a mutacions dinàmiques

Malaltia	Triplet repetitiu	Núm de repeticions			Localització cromosòmica	Localització zona codificant	Autors
		Normal	Premutat	Mutat			
FRAXA	(CGG)n	6-54	54-200	>200	Xq27.3	no	Oberlé 1991
FRAXE	(CGG)n	6-25		>200	Xq28	no	Knight 1993
Distròfia miotònica	(CTG)n	5-35	35-50	>50	19q13	no	Mahadevan 1992
Kennedy	(CAG)n	11-31		<100	Xq21	sí	La Spada 1991
SCA-1	(CAG)n	25-36		<100	6p21	sí	Orr 1993
Malaltia de Huntington	(CAG)n	9-34	34-38	<100	4p16	sí	The Huntington's Disease Collaborate Research group 1993
DRPLA	(CAG)n	7-23		<100	12p12	sí	Koide 1994
MJD, SCA-3	(CAG)n	14-34		<100	14q24.3	sí	Kawaguchi 1994
Ataxia	(GAA)n	7-22		>200	9q13	no	Campuzano 1996
Friedreich						(intró)	

pacients també poden tenir cataractes, hipogonadisme i canvis en l'electroencefalograma. Presenta una gran variabilitat fenotípica que va des de les formes neonatals molt greus, passant per les formes clàssiques que apareixen a la segona dècada de la vida, fins a les formes d'aparició tardana dominades per les manifestacions oftalmològiques amb molt poca participació neuromuscular. S'ha observat una variabilitat intrafamiliar en l'expressió clínica de la malaltia. El defecte molecular és l'amplificació del triplet CTG localitzat a l'extrem 3' de la zona no traduïda d'un gen localitzat al braç llarg del cromosoma 19 (19q13). La proteïna que sintetitza aquest gen és anomenada DM-PK i és una quinasa immunoreactiva, que en els afectes es detecta en quantitats molt baixes. La variabilitat clínica abans esmentada depèn del nombre de triplets. La transmissió pot ser paterna o materna, però quan és materna les expansions són més grans i les formes neonatals són transmeses únicament per la mare. A la població general el nombre de repeticions oscil·la entre 5 i 35. La malaltia es presenta a partir de 50 repeticions, i entre 35 i 50 repeticions l'estat és de premutació. L'amplificació pot arribar a ser molt gran fins 3000 repeticions i és llavors quan apareixen les formes neonatals. A mesura que passen les generacions, i degut a la inestabilitat meiótica, augmenten les expansions i per tant la gravetat clínica (anticipació), sobretot quan la mare és la portadora. També s'ha vist contraccions o regressions en el nombre de repeticions, encara que amb una freqüència baixa, i generalment transmeses pel pare.

La malaltia de Kennedy (atròfia muscular bulboespinal) és una malaltia recessiva lligada al cromosoma X (Xq21) i el defecte molecular és l'expansió del triplet CAG en el gen que codifica pel receptor dels andrògens (AR). Quan aquest gen està alterat per qualsevol tipus de mutació que no sigui una expansió, per exemple una deleció, una mutació puntual, etc., dona lloc a un dèficit en la síntesi del receptor dels andrògens, però quan la mutació és l'expansió CAG es produeix l'atròfia muscular espinobulbar. La malaltia es presenta en edat adulta i clínicament es caracteritza per debilitat muscular proximal, atròfia muscular i fasciculacions. No hi ha anticipació, ni relació entre el nombre de triplets i la gravetat clínica, i tampoc no s'observa «imprinting».

La corea de Huntington és un transtorn neurodegeneratiu caracteritzat clínicament per la presència de moviments coreics, transtorns de tipus afectiu amb deteriorament cognitiu que s'inicia normalment cap a la quarta dècada de la vida i que condueix cap a la mort en un període variable. La malaltia té una incidència d'1 a 10.000 i es transmet de forma autosòmica dominant amb una penetració completa. El gen responsable és anomenat *IT15* i es localitza en el braç curt del cromosoma 4 (4p16.3). Al seu interior, a la posició 5' de la regió codificadora, té un triplet CAG que es repeteix entre 11 i 34 vegades a la població general; a partir de 37 repeticions apareixen les manifestacions clíniques i entre 34 i 37 hauríem de parlar d'una premutació o d'instabilitat. Existeix una correlació entre el nombre de repeticions i l'edat de presentació de la malaltia. Els casos amb grans repeticions, corresponen a les formes juvenils, que majoritàriament (80%) són transmeses pel pare (*imprinting*). Al sexe masculí augmenta més l'expansió que al sexe femení, i amb les retraccions passa el contrari. Se sap que l'expansió és prezigòtica i es produeix durant la gametogènesi.

L'atàxia cerebel·losa dominant tardana és un transtorn en què el tret clínic més important és l'atàxia, que freqüentment es desenvolupa sobre la tercera o quarta dècada de la vida. En el curs evolutiu de la malaltia també apareix disàrtria d'origen mixt pseudobulbar i cerebel·losa, i atròfia òptica sense afectació de la visió. Un terç dels pacients presenten demència i gairebé tots els pacients deixen de caminar abans dels vint anys d'evolució. La gravetat depèn de l'edat d'inici de la malaltia i el fenomen de l'anticipació és molt evident, el que va suggerir que es podia tractar d'una malaltia causada per l'expansió de triplets i finalment es va trobar aquesta expansió al cromosoma 6 (6p21). El triplet és un CAG i el comportament és similar al de la malaltia de Huntington amb fenòmens anàlegs d'anticipació i d'empremta. El nombre de repeticions en els individus normals oscil·la entre 6 i 39, mentre que els afectats en tenen entre 41 i 81. La zona dubtosa o inestable és molt petita en aquest cas i agafa els triplets 39 a 41.

Les altres malalties causades per mutacions dinàmiques pel triplet CAG com l'atròfia dentato-rubro-pàl·lido-luisiana (DRPLA) i la malaltia de Machado Joseph/SCA3, tenen un comportament molt similar a la corea de Huntington. En aquests moments encara no està clar quin és el mecanisme pel qual es

produeixen aquestes expansions, encara que el més probable sembla que siguin errors de còpia durant la replicació del DNA.

RETARD MENTAL INESPECÍFIC I MUTACIONS DINÀMIQUES

El retard mental (RM) constitueix un grup de condicions clínicament i etiològica heterogènies. Estudis en bessons i nens adoptats donen suport a la teoria que la intel·ligència i les seves alteracions tenen un clar component hereditari. A aquests factors hereditaris, se'ls atribueix entre el 40 i el 80% de la responsabilitat de l'habilitat cognitiva. Dades poblacionals revelen que el 3% de la població en països desenvolupats té un CI (coeficient d'intel·ligència) per sota de 70 (retard mental mitjà) i que en més de la meitat dels casos és de causa desconeguda. Degut a la gran complexitat d'aquesta condició patològica, l'estudi dels gens responsables del retard mental resulta força complicat, però actualment podem aprofitar el coneixement del mapa del genoma humà i els més de 5000 marcadors altament informatius per realitzar els estudis genètics d'aquesta condició patològica tan heterogènia. Les tècniques emprades inclouen els estudis de desequilibri de lligament, homozigositat, aprofitant famílies amb un gran nombre d'individus afectats, famílies consanguínees, poblacions tancades, poblacions en equilibri, etc. El desenvolupament tecnològic actual i el grau de coneixement del mapa genètic permeten abordar l'estudi del RM mitjançant l'anàlisi completa del genoma humà.

Des de fa molts anys es coneix el fet que el RM és més freqüent en homes que en dones. La prevalença s'estima en 1,83 per cada 1000 nou nats masculins, el que fa suposar l'existència d'un gran nombre de gens responsables d'aquesta patogènia situats al cromosoma X. Fins ara hi ha 127 loci responsables de RM localitzats al cromosoma X.

Per altra banda, un terç de tots els casos de RM lligat a aquest cromosoma correspon a la síndrome del cromosoma X fràgil.

La síndrome del cromosoma X fràgil és la primera causa de retard mental familiar. Afecta un de cada 1250 homes i una de cada 2000 dones. Es tracta d'una malaltia hereditària dominant, lligada al cromosoma X, amb una penetració incompleta del 80% pels homes i del 30% per les dones. Clínicament es caracteritza per retard mental, trets dismòrfics i macroorquidisme a l'home. A les dones i nens la clínica és més atenuada. L'estudi citogenètic en cultius pobres en àcid fòlic mostra un lloc fràgil a Xq27.3, que ha donat nom a la síndrome. El defecte molecular consisteix en l'expansió del triplet CGG a la zona no codificadora del primer exó del gen *FMR1* (fragile X mental retardation 1). El nombre de repeticions varia entre 6 i 52 a la població general (essent l'al·lel de 29 el més freqüent); entre 50 i 200 repeticions, els individus, tant homes com dones, són portadors asimptomàtics (gen premutat), que transmeten la malaltia però no tenen cap manifestació clínica; i a partir de 200 repeticions (mutació completa) l'expansió s'acompanya de la hipermetilació de l'illa CpG adjacent

al gen *FMR1*, el qual queda blocat impeding la transcripció i per tant la traducció. Les manifestacions clíniques són degudes a la manca de la proteïna FMRP, que juga un paper molt important unint-se al RNA i afavorint la transcripció d'altres gens durant les primeres fases del desenvolupament embrionari.

Un home amb la mutació completa sempre manifesta la malaltia, mentre que les dones tenen només un 50% de probabilitats, degut a l'existència de dos cromosomes X, i a la inactivació d'un d'ells. L'expansió a mutació completa només es dona quan la premutació passa per una dona. Així, tot individu afectat té obligatòriament la mare portadora. Sembla ser que l'expansió és postzigòtica i que la inactivació del cromosoma X en la dona juga un paper important en aquest procés. El risc per a la descendència d'una dona portadora és del 50%, tant si són fills com filles, mentre que quan és transmesa per un home, ja sigui premutat o amb mutació completa, es manté en l'estat de premutació i, per tant, els homes portadors tenen totes les filles portadores de la premutació, però mai afectades. Es coneix un altre retard mental lligat al cromosoma X associat a fragilitat cromosòmica a Xq28 anomenat FRAXE, que és molt similar a la síndrome del cromosoma X fràgil, però amb una clínica menys definida i una incidència molt inferior.

Els avenços en el Projecte Genoma Humà ens han proporcionat una millor comprensió de la base biològica de les alteracions neurogenètiques tant del tipus 1 com del 2. Aquest fet queda demostrat en aquells casos en què el defecte bàsic de la malaltia era completament desconegut abans de la introducció dels mètodes moleculars a l'estudi de la neurologia. Amb el pas del temps es maparan moltes més malalties, de manera que s'acabarà per aconseguir la localització i clonatge de tots els gens responsables de la patogènia neurològica.

Aquesta petita revisió pretén donar una idea de les conseqüències que els avenços en el Projecte Genoma Humà tenen en el coneixement, diagnòstic, i fins i tot tractament de les malalties neurològiques. El pas següent ha de ser la terapèutica gènica, d'aquesta manera l'èxit assolit en el camp de la neurologia podríem dir que hauria estat total.

BIBLIOGRAFIA

- Chance, P. F., Fischbeck, K. H. (1994). Molecular genetics of Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies. *Hum. Mol. Genet.* **3**, 1503-1507.
- Knight, S. J., Flannery, A., Hirst, M., Campbell, L., Christodoulou, Z., Phelps, S. R., Pointon, J., et al. (1993). Trinucleotide repeat amplification and hypermethylation of a CpG island in FRAXE mental retardation. *Cell* **74**, 127-134.
- Koide, R., Ikeuchi, T., Onodera, O., Tanaka, H., Igarashi, S., Endo, K., Takahashi, H., et al. (1993). Unstable expansion of CAG repeat in hereditary dentatorubral-pallidoluyisian atrophy (DRPLA). *Nature Genet.* **6**, 9-13.
- La Spada, A. R., Wilson, E. M., Lubahn, D. B., Harding, A. E., Fischbeck, K. E. (1991). Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature* **352**, 77-79.

- Mahadevan, M., Tsifidis, C., Sabourin, L., Shutler, G., Amemiya, C., Jensen, G., Neville, C., et al. (1992). Myotonic dystrophy mutation: an unstable CTG repeat in the 3' untranslated region of the gene. *Science* **255**, 1253–1255.
- Maruyama, H., Nakamura, S., Matsuyama, Z., Sakai, T., Doyu, M., Sobue, G., Seto, M. et al. (1995). Molecular features of CAG repeats and clinical manifestation of Machado-Joseph disease. *Hum. Mol. Genet.* **4**, 807–812.
- Müller, U., Graeber, M. B., Haberhausen, G., Köhler, A. (1994). Molecular basis and diagnosis of neurogenetic disorders. *J. Neurol. Sci.* **124**, 119–140.
- Oberlé, I., Rousseau, F., Heitz, D., Kretz, C., Devys, D., Hanauer, A., Boue, J., et al. (1991). Instability of a 550-base pair DNA segment and abnormal methylation in fragile X syndrome. *Science* **252**, 1098–1102.
- Orr, H. T., Chung, M., Banfi, S., Kwiatkowski, T. J. Jr, Servadio, A., Beaudet, A. I., McCall, A. E. et al. (1993). Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nature Genet.* **4**, 221–226.
- Rosenberg, R. N., Iannaccone, S. T. (1995). The prevention of neurogenetic disease. *Arch. Neurol.* **52**, 356–361.
- The Huntington's Diseases Collaborative Group. (1993). A novel gene containing a trinucleotide repeat that is unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* **72**, 971–983.
- Verkerk, A. J. M. M., Pieretti, M., Sutcliffe, J. S., Fu, Y. H., Kuhl, P. A., Pizutti, A., Reiner, O., et al. (1991). Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell* **65**, 905–914.
- Warren, S. T., Nelson, D. (1993). Trinucleotide repeat expansions in neurological disease. *Current Opinion in Neurology* **3**, 752–759.
- Yu, S., Pritchard, M., Kremer, E., Lynch, M., Nancarrow, J., Baker, E., Holman, K., et al. (1991). Fragile X genotype characterized by an unstable region of DNA. *Science* **252**, 1179–1181.