

## MOLEKULARNE MECHANIZMY POWSTAWANIA ZESPOŁU RETTA\*

### MOLECULAR MECHANISMS IN RETT SYNDROME

Dorota JURKIEWICZ<sup>1</sup>, Ewa POPOWSKA<sup>1</sup>, Anna TYLKI-SZYMAŃSKA<sup>2</sup>,  
Małgorzata KRAJEWSKA-WALASEK<sup>1</sup>

Zakład Genetyki Medycznej<sup>1</sup>; Klinika Pediatrii, Oddział Chorób Metabolicznych<sup>2</sup>;  
Instytut “Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

*Streszczenie:* Zespół Retta (RTT) jest chorobą zaburzającą rozwój układu nerwowego, o charakterze dominującym, sprzężoną z chromosomem X. RTT występuje prawie wyłącznie u dziewczynek. U pacjentek z zespołem Retta i jego wariantami fenotypowymi zidentyfikowano mutacje w genie *MECP2*. Gen *MECP2* koduje represor transkrypcji (MeCP2, *methyl-CpG-binding protein 2*), który działa poprzez wiązanie się do zmetylowanego DNA i zagęszczenie struktury chromatyny. Białko MeCP2 ulega szczególnie silnej ekspresji w mózgu. Dotychczas wykryto 370 różnych mutacji w genie *MECP2*. Większość z nich powstaje *de novo* na chromosomie pochodzącym od ojca. W kilkunastu przypadkach udało się stwierdzić korelację pomiędzy genotypem a fenotypem choroby. Jedną z przyczyn zmienności objawów zespołu Retta może być ukierunkowana inaktywacja chromosomu X. Mutacje w genie *MECP2* zostały też zidentyfikowane u kilkunastu chłopców. Badania przeprowadzone na mysich modelach zespołu Retta wykazują, że gen *MECP2* jest niezbędny dla prawidłowego rozwoju i funkcjonowania układu nerwowego. Białko MeCP2 reguluje ekspresję genów, których produkty biorą udział w tworzeniu nowych połączeń synaptycznych. Ważna rola białka MeCP2 w procesie synaptogenezy tłumaczy specyficzny fenotyp u pacjentów z zespołem Retta.

*Słowa kluczowe:* zespół Retta (RTT), gen *MECP2*, białko MeCP2, mutacje, mysy model zespołu Retta, synapsy.

*Summary:* Rett syndrome (RTT) is an X-linked dominant neurodevelopmental disorder affecting almost exclusively girls. Mutations in the *MECP2* gene have been found in a variety of different RTT phenotypes. The *MECP2* gene encodes a transcriptional repressor (MeCP2, methyl-CpG-binding protein 2) acting by binding to the methylated DNA and producing the compacted chromatin structure. MeCP2 is strongly expressed in brain. Up to now, 370 different *MECP2* mutations have been reported. Most mutations occur *de novo* on the paternal chromosome. In several cases a genotype-phenotype correlation have been found. Skewed XCI patterns may be one of the reasons of the RTT phenotypic heterogeneity. *MECP2* mutations have been also revealed in several male cases. Studies performed on RTT mouse models

\*Praca częściowo przygotowana w ramach projektu KBN nr 3P05E11222.

indicate that *MECP2* gene is required for the proper development and function of the central nervous system. MeCP2 regulates expression of genes encoding proteins which participate in the formation of new synaptic connections. The significant MeCP2 role in the synaptogenesis process explains the Rett patients specific phenotype.

*Key words:* Rett syndrome (RTT), *MECP2* gene, MeCP2 protein, mutations, Rett mouse model, synapses.

## WPROWADZENIE

Zespół Retta (RTT, MIM#312750) jest chorobą zaburzającą rozwój układu nerwowego, występującą prawie wyłącznie u dziewczynek. Zespół ten został po raz pierwszy opisany w 1966 roku [62]. RTT stanowi jedną z najczęstszych przyczyn niepełnosprawności intelektualnej u kobiet i występuje z częstością od 1/15000 do 1/10000 urodzeń [24]. RTT jest chorobą o charakterze dominującym, sprzężoną z chromosomem X [61].

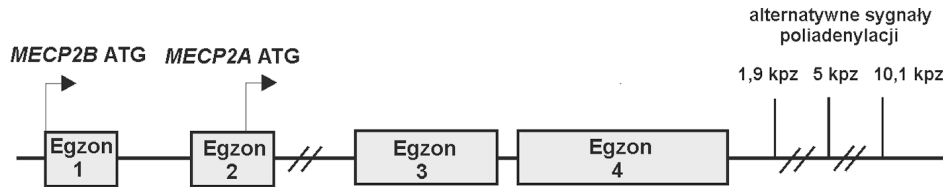
W klasycznej postaci zespołu Retta pojawianie się objawów zachodzi według określonego schematu. Dziewczynki rodzą się zdrowe i po okresie normalnego rozwoju następuje zahamowanie rozwoju neurologicznego, a nawet regresja zdobytych umiejętności. Przebieg choroby można podzielić na cztery etapy. W pierwszej fazie (6–18 mies.) następuje zatrzymanie prawidłowego rozwoju z pojawieniem się cech autystycznych. W drugim etapie (1–4 lata) dzieci tracą nabyte umiejętności, takie jak mowa i celowe używanie rąk, pojawiają się stereotypowe ruchy rąk, zaburzenia oddychania i zahamowanie przyrostu obwodu głowy. W kolejnym etapie (4–7 lat) następuje pewna stabilizacja, dzieci mogą nauczyć się nawiązywać kontakt z otoczeniem, jednak równocześnie obserwuje się zahamowanie rozwoju somatycznego, wystąpienie skoliozy i napadów padaczki. Czwarty, ostatni etap choroby (5–15 lat lub więcej) przynosi dalsze pogorszenie czynności somatycznych i neurologicznych [60].

Oprócz klasycznej formy RTT wyróżnionych jest pięć innych wariantów choroby o różnym stopniu nasilenia cech klinicznych. Warianty z lżejszymi objawami to: *forme fruste*, wariant późnej regresji (ang. *late regression variant*) i wariant z zachowaną zdolnością mowy (ang. *preserved speech variant*). Formy z cięższymi objawami fenotypowymi to: forma wrodzona (ang. *congenital form*) i wariant z wczesno-dziecięcą padaczką (ang. *early-seizure-onset variant*) [60].

## GEN *MECP2* ODPOWIEDZIALNY ZA RTT

W roku 1998 zlokalizowano locus związany z występowaniem zespołu Retta na długim ramieniu chromosomu X w regionie q28 [68, 77, 78]. Zanalizowano wiele genów z tego obszaru w poszukiwaniu mutacji występujących u pacjentów z zespołem Retta. Ostatecznie w 1999 roku zidentyfikowano mutację w genie *MECP2* (MIM# 300005) [3].

Gen *MECP2* obejmuje 112,7 kpb (tysiący par zasad) i składa się z czterech egzonów [59]. Sekwencja genu charakteryzuje się obecnością bardzo długiego intronu 2 (około

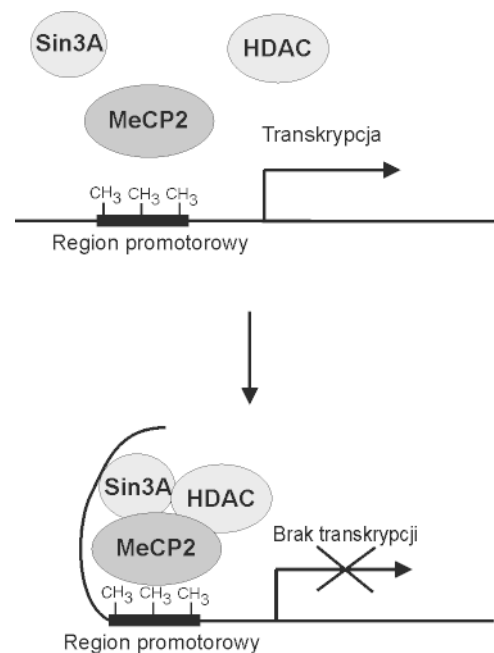


RYCINA 1. Struktura genu *MECP2*. Gen *MECP2* podlega alternatywnemu składaniu tworząc transkrypty *MECP2A* i *MECP2B*. Transkrypt *MECP2A* obejmuje część egzonu 2, egzon 3 i 4, transkrypt *MECP2B* obejmuje egzon 1, 3 i 4

60 kbp) oraz ewolucyjnie konserwatywnego regionu 3'UTR o długości 8,5 kbp [15]. Istnieją dwie izoformy transkryptu: *MECP2A* i *MECP2B*. Izoforma *MECP2A* obejmuje część egzonu 2, egzon 3 i 4, natomiast izoforma *MECP2B* składa się z egzonu 1, 3 i 4, natomiast nie ma 124-nukleotydowego egzonu 2 (ryc. 1) [48]. W wyniku stosowania alternatywnych sygnałów poliadenylacji w regionie 3'UTR powstają transkrypty o różnej wielkości (1,9; 5; 10,1 kbp) [15, 17, 59].

## BUDOWA I FUNKCJA BIAŁKA MeCP2

Gen *MECP2* koduje białko MeCP2 (ang. *methyl-CpG-binding protein 2*) zbudowane z 486 aminokwasów (izoforma MeCP2A) lub z 498 aminokwasów (izoforma MeCP2B) w zależności od użytego alternatywnego miejsca wycięcia intronów [37, 48]. Białko MeCP2 składa się z czterech domen: 85-aminokwasowej domeny wiążącej zmetylowane ugrupowania CpG (ang. MBD, *methyl-CpG-binding domain*), 104-aminokwasowej domeny uczestniczącej w represji transkrypcji (ang. TRD, *transcriptional repression domain*), 17-aminokwasowego sygnału lokalizacji jądrowej (ang. NLS, *nuclear localization signal*) leżącego w obrębie domeny TRD oraz regionu wiążącego domenę WW (ang. *WW domain binding region*) złożonego z 162 aminokwasów (ryc. 3) [6, 7, 40, 52, 53,



RYCINA 2. Mechanizm represyjnego działania białka MeCP2 z udziałem korepresora Sin3A i deacetylazy histonowej (HDAC)

55]. Ważną funkcję w białku MeCP2 odgrywa sygnał lokalizacji jądrowej (NLS), który jest niezbędny w procesie transportu białka do jądra komórkowego [55]. Region wiążący domenę WW ma zdolność do wiązania się z domeną WW czynników biorących udział w wycinaniu intronów (czynniki FBP i HYPC) [6].

Białko MeCP2A występuje w różnych tkankach, takich jak: fibroblasty, komórki limfoblastyczne, wątroba, mięśnie szkieletowe [1, 48, 66, 67]. Najwyższy poziom ekspresji izoformy MeCP2B obserwuje się w mózgu, gdzie jest identyfikowana głównie w neuronach i w mniejszych ilościach w gleju. Ekspresja białka jest związana z procesem tworzenia połączeń synaptycznych [51].

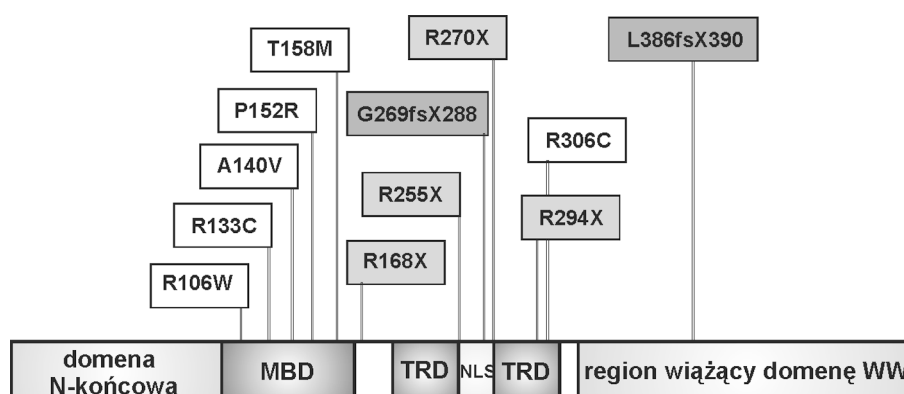
Białko MeCP2 jest represorem transkrypcji, który może działać za pomocą dwóch mechanizmów. Według jednego z nich białko MeCP2 wiąże się za pomocą domeny MBD do zmetylowanego fragmentu DNA w miejscach bogatych w dwunukleotydy CpG. W następnym etapie zachodzi oddziaływanie domeny TRD białka z korepresorem Sin3A i deacetylazą histonową (HDAC) 1 i 2, co prowadzi do deacetylacji histonów H3 i H4 w nukleosomach i zagęszczenia struktury chromatyny, która staje się niedostępna dla kompleksu transkrypcyjnego [31, 54] (ryc. 2). Białko MeCP2 może oddziaływać także z korepresorem c-Ski i N-CoR poprzez domenę TRD i tworzyć z nimi kompleks bez pośrednictwa korepresora Sin3A [36]. Drugi mechanizm działania białka MeCP2 polega na hamowaniu transkrypcji bezpośrednio na poziomie kompleksu preinicjacyjnego poprzez interakcje domeny TRD z czynnikiem transkrypcyjnym IIB (TFIIB) [33].

## MUTACJE W GENIE *MECP2*

Dotychczas zidentyfikowano 370 różnych mutacji w grupie 1700 pacjentów z RTT [<http://mecp2.chw.edu.au>, 47]. Zmiany są rozproszone wzdłuż całego genu i obejmują wszystkie typy mutacji: zaburzające prawidłowe składanie genu (ang. *splice site mutations*), powodujące zmianę informacji kodonu (ang. *missense mutations*), wprowadzające kodon terminacyjny (ang. *nonsense mutations*), delecje i insercje prowadzące do zmiany ramki odczytu (ang. *frameshift mutations*) i duże przegrupowania w regionie genu *MECP2* (ryc. 3).

Mutacje typu *missense* są zlokalizowane głównie w obszarze kodującym domenę MBD. Wiele zmian tego rodzaju, np. R106W, R111G, Y123A, I125A, R133C, F155S, T158M, znacząco zmniejsza powinowactwo białka MeCP2 do zmetylowanego DNA [21].

Mutacje typu *nonsense* są rozproszone wzdłuż całego genu, przy czym większość znajduje się w regionie kodującym fragment białka pomiędzy domenami MBD i TRD oraz w regionie kodującym domenę TRD. Lokalizacja tego typu mutacji sprawia, że powodują one powstanie białka MeCP2 z prawidłową domeną MBD, lecz skróconą domeną TRD lub całkowicie pozbawione tej domeny. Uszkodzone białko nie traci zdolności wiązania się do zmetylowanego DNA, lecz ma zaburzoną funkcję represji transkrypcji [79].



RYCINA 3. Budowa białka MeCP2 i lokalizacja mutacji powtarzalnych. Oznaczenia: MBD – domena wiążąca zmetylowane ugrupowania CpG, TRD – domena represji transkrypcji, NLS – sygnał lokalizacji jądrowej. Białe prostokąty – mutacje *missense*, jasnoszare prostokąty – mutacje *nonsense*, ciemnoszare prostokąty – mutacje *frameshift*

Niewielkie kilkunukleotydowe delecje i insercje występują wzdłuż całego genu [47]. W egzonie 1, kodującym fragment izoformy MeCP2B, zidentyfikowano delecje 5, 8 i 11 par zasad oraz duplikację 5 par zasad [48, 49, 58]. Delecje fragmentów genu o wielkości od kilku do około trzystu nukleotydów są identyfikowane głównie w C-końcowym regionie genu, kodującym powtórzenia polihistydynowe i stanowią około 40% wszystkich wykrywanych mutacji. Delecje w C-terminalnym rejonie powodują utratę końcowych fragmentów białka MeCP2, co prowadzi do utraty zdolności wiązania z domenami WW oraz znacząco zmniejsza trwałość białka [6, 27, 69, 79].

Wykrywane są również duże delecje obejmujące swoim zasięgiem kilka tysięcy par zasad i prowadzące bądź do całkowitej utraty możliwości tworzenia białka lub powstawania białka pozbawionego różnych domen [38, 65].

Mutacjami najczęściej występującymi w genie *MECP2* są substytucje pojedynczego nukleotydu (C>T) w ugrupowaniach CpG, które są prawdopodobnie spowodowane spontaniczną dezaminacją zmetylowanej cytozyny [13]. Mutacje tego typu stanowią około 60% wszystkich opisanych zmian. Najpowszechniej występuje osiem mutacji tego rodzaju: R168X (182 przypadki), T158M (179 przypadków), R255X (159 przypadków), R270X (138 przypadków), R294X (115 przypadków), R306C (92 przypadki), R133C (89 przypadków), R106W (70 przypadków).

W genie *MECP2* zidentyfikowano też około 50 różnych zmian polimorficznych, nieuważanych za patogenne. Są to jednonukleotydowe podstawienia, które nie powodują zmiany informacji kodonu. Mogą to być również substytucje prowadzące do wstawienia niewłaściwego aminokwasu (np. G428S), które są wykrywane zarówno u chorych, jak i u zdrowych osób, co wskazuje, że zmiany te nie są związane z występowaniem zespołu Retta.

Mutacje w genie *MECP2* są identyfikowane także u niektórych osób z objawami zespołu Angelmana, które nie mają nieprawidłowości w budowie regionu 15q11-13, występujących u większości pacjentów z tym zespołem [42].

## POCHODZENIE MUTACJI *MECP2*

Prawie wszystkie przypadki mutacji w genie *MECP2* pojawiają się sporadycznie. Analiza haplotypów w rodzinie wykazała, że ponad 95% zmian powstaje na chromosomie pochodzącym od ojca [22, 71]. Można to tłumaczyć faktem, że większość mutacji w genie *MECP2* zachodzi w metylowanych ugrupowaniach CpG, a męskie komórki płciowe we wczesnych etapach gametogenezy mają wysoko zmetylowane chromosomy. Dodatkowo w męskiej linii płciowej zachodzi więcej podziałów mitotycznych w porównaniu z żeńską linią płciową [19].

Znane są też przypadki, w których mutacja została odziedziczona od zdrowej lub wykazującej bardzo łagodne objawy matki. Obecność zdrowych nosicielek można tłumaczyć występowaniem mozaikowości germinalnej lub ukierunkowanej inaktywacji chromosomu X, podczas której zostaje inaktywowany głównie zmutowany allel genu. Jednak wyniki badań dotyczące inaktywacji chromosomu X u pacjentów z zespołem Retta nie są jednoznaczne. Niektóre grupy badawcze zidentyfikowały silnie ukierunkowaną inaktywację chromosomu X u zdrowych nosicielek i częściowo ukierunkowaną inaktywację u osób z łagodnymi objawami [5, 26, 74, 80], podczas gdy inna grupa wykazała występowanie losowej inaktywacji u zdrowych nosicielek [46]. Te sprzeczne rezultaty można tłumaczyć zróżnicowanym wzorem X-inaktywacji w różnych tkankach. Istnieje możliwość, że zdrowe nosicielki ze zrównoważoną X-inaktywacją zidentyfikowaną w leukocytach krwi obwodowej prezentują ukierunkowaną inaktywację chromosomu X w mózgu [60].

## KORELACJA POMIĘDZY GENOTYPEM A FENOTYPEM

Badania nad ustaleniem korelacji pomiędzy genotypem a objawami zespołu Retta prowadzą do niespójnych wniosków. Niektóre grupy badawcze nie znalazły znaczącej zależności genotyp-fenotyp [2, 5, 27], podczas gdy inne wykryły taką korelację [8, 16, 26, 50, 69, 80]. Te niezgodności mogą wynikać z różnic w ustalaniu kryteriów oceny ciężkości fenotypu choroby i odmiennej klasyfikacji mutacji w genie *MECP2*. Ponadto różne czynniki modyfikujące, takie jak wzór inaktywacji chromosomu X czy oddziaływanie tła genetycznego, mogą powodować występowanie różnego obrazu klinicznego u pacjentów z taką samą mutacją.

Autorzy prac, w których wykryto korelację genotyp-fenotyp, wykazali, że mutacje powodujące utratę większej części białka (ang. *early truncating mutations*) powodują



wystąpienie cięższych objawów choroby w porównaniu z mutacjami prowadzącymi do utraty tylko małego fragmentu MeCP2 (ang. *late truncating mutations*). Dwa zespoły badawcze dowiodły, że mutacje typu *missense* prowadzą do łagodniejszego fenotypu niż mutacje skracające białko [8, 50]. U pacjentów z klasycznymi objawami RTT zidentyfikowano wszystkie typy mutacji, podczas gdy u pacjentów z zachowaną mową wykryto tylko mutacje typu *missense* i *late truncating*. Powyższe stwierdzenia potwierdzają pogląd, że mutacje powodujące utratę prawie wszystkich funkcji MeCP2 są związane z cięższym fenotypem, natomiast zmiany, które nie znoszą całkowicie funkcji białka, prowadzą do lżejszych objawów. Istnieją również dane wykazujące związek między ciężkim fenotypem a mutacjami uszkodzającymi region genu kodujący sygnał lokalizacji jądrowej [26].

## MUTACJE W GENIE *MECP2* U MĘŻCZYŹN

Zespół Retta jest wykrywany prawie wyłącznie u kobiet, ale opisano również przypadki kilkunastu mężczyzn z wariantami zespołu Retta. Chorych mężczyzn z mutacją zidentyfikowaną w genie *MECP2* można podzielić na trzy grupy. Pacjenci pierwszej grupy mają mutacje niezaprzeczalnie patogenne, typu *nonsense* lub *missense*, które występują również u kobiet z RTT. Wszyscy pacjenci z tej grupy reprezentują rzadko występujące przypadki RTT i charakteryzują się wczesnym wystąpieniem objawów choroby i ciężką encefalopatią. Druga grupa chorych ma mutację w postaci mozaiki pojawiającej się postzygotycznie i w tym przypadku stopień nasilenia objawów zależy od proporcji zmutowanego i zdrowego allele w neuronach. Pacjenci ci mogą prezentować fenotyp RTT lub Retto-podobny. Do tej grupy można też zaliczyć mężczyzn z kariotypem 47, XXY. Trzecia grupa chorych obejmuje pacjentów z mutacjami *missense* odziedziczonymi od matek, które to mutacje nigdy nie są identyfikowane u kobiet z objawami zespołu Retta. U chłopców z tego typu zmianą zawsze występuje niepełnosprawność intelektualna. Szacuje się, że mutacje w genie *MECP2* występują u około 2% mężczyzn z niepełnosprawnością intelektualną [14]. Szczególnie interesującą zmianą wykrywaną u mężczyzn jest mutacja A140V, która jest związana z różnego rodzaju fenotypami, takimi jak: niepełnosprawność intelektualna, niepełnosprawność intelektualna z występowaniem zaburzeń mowy, schizofrenia z utratą mowy i psychoza maniako-depresyjna [11, 14, 35, 39, 57].

## MYSIE MODELE ZESPOŁU RETTA

Białko MeCP2 było początkowo uważane za powszechnie występujący represor transkrypcji, który wiąże się z różnymi zmetylowanymi genami, takimi jak: geny imprintingowe, tkankowo specyficzne i retrowirusowe [18, 20, 41]. Trudno jednak było znaleźć wytłumaczenie, w jaki sposób represor o tak szerokim zakresie działania powoduje objawy ograniczone tylko do zaburzeń układu nerwowego. W celu wyjaśnienia

mechanizmów działania mutacji uszkodzających białko MeCP2 stworzono kilka modeli mysich. Myszy całkowicie pozbawione genu *Mecp2* i myszy z selektywnie usuniętym genem z tkanki mózgowej prezentują kliniczne objawy podobne do objawów zespołu Retta [9, 23]. Mutanty mysie, u których gen *Mecp2* został usunięty z rozwijających się neuronów, oraz mutanty, u których *Mecp2* był usunięty z już zróżnicowanych neuronów, wykazują ten sam fenotyp. Obserwacje te dowodzą, że gen *Mecp2* jest potrzebny dla prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego i sugerują, że przyczyną wystąpienia objawów RTT nie są zaburzenia we wczesnych, lecz późniejszych etapach rozwoju mózgu.

Badania przeprowadzone na modelu mysim płci męskiej z zachowaną częściowo funkcją *Mecp2* wykazały, że zaburzenia w działaniu *Mecp2* wpływają na acetylację histonów i budowę chromatyny [66].

W innych eksperymentach starano się wyjaśnić, czy inne białka, takie jak MBD1 i MBD2, które wiążą się ze zmetylowanym DNA i wpływają na transkrypcję, mogą częściowo zastępować funkcję białka MeCP2. Uzyskane rezultaty wykazały, że usunięcie genu *Mbd2* z mutanta niemającego genu *Mecp2* nie pogarsza fenotypu myszy, co sugeruje, że białko *Mbd2* nie rekompensuje braku białka *Mecp2* [23].

## **MECHANIZMY POWSTAWANIA CHOROBY WPLYW MUTACJI *MECP2* NA SYNAPSY**

Większość mutacji w genie *MECP2* powoduje całkowitą lub częściową utratę funkcji białka MeCP2, co wskazuje, że objawy zespołu Retta są spowodowane działaniem mechanizmu niedoboru prawidłowej formy białka [43]. Ostatnio stwierdzono, że także nadmierna ekspresja *MECP2* jest szkodliwa i może prowadzić do niepełnosprawności intelektualnej u mężczyzn [72].

Zaangażowanie białka MeCP2 w represję transkrypcji zależną od metylacji wskazuje, że zespół Retta jest spowodowany zmianami w regulacji ekspresji genów. W wyniku badania profilu ekspresji genów w tkance mózgowej pobranej od zmarłych pacjentów z RTT wykryto zmiany w ekspresji 131 genów [12]. Nadekspresji ulegają geny kodujące białka typowe dla astrogleju, natomiast niższy poziom ekspresji prezentują geny kodujące białka synaptyczne, cytoszkieletalne i dendrytyczne [30]. Uzyskane wyniki są zgodne z wynikami analizy histopatologicznej tkanki mózgowej zmarłych pacjentów z RTT, które wykazały zmniejszoną liczbę synaps i dendrytów [4]. Powyższe badania wskazują, że mutacje w genie *MECP2* zaburzą tworzenie i dojrzewanie synaps.

Obecnie postuluje się, że zespół Retta jest spowodowany zaburzeniami w tworzeniu i utrzymywaniu połączeń synaptycznych. Wadliwe funkcjonowanie białka MeCP2 prowadzi do nieprawidłowości w rozwoju mózgu prawdopodobnie poprzez brak represji transkrypcji genów, które powinny być nieaktywne podczas synaptogenezy. Fenotyp zespołu Retta pojawia się, kiedy silna dysfunkcja białka MeCP2 jest obecna w czasie różnicowania neuronów [28, 34, 64].



Na prawdziwość powyższej hipotezy wskazują ostatnie odkrycia demonstrujące istotną rolę białka MeCP2 w regulacji genów, których produkty są niezbędne do prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego.

Wykazano, że białko MeCP2 kontroluje ekspresję czynnika neurotroficznego pochodzącego z mózgu (ang. BDNF, *brain derived neurotrophic factor*). Białko MeCP2 wiąże się do promotora genu *BDNF*, hamując jego transkrypcję w niepobudzonych neuronach. Depolaryzacja błony komórki nerwowej prowadzi do fosforylacji białka MeCP2 w obecności jonów wapnia i jego odłączenia od promotora, co umożliwia transkrypcję *BDNF* [10, 45]. Powyższe odkrycie wskazuje, że białko MeCP2 może regulować transkrypcję genów, których ekspresja zależy od stanu aktywności komórki nerwowej i które odgrywają ważną rolę w tworzeniu i utrzymywaniu połączeń synaptycznych [29, 76].

Ostatnio ukazała się praca, w której opisano powiązanie objawów zespołu Retta z zaburzeniami transkrypcji genu *DLX5* [25]. Badania na myszach wykazały, że brak białka MeCP2 powoduje zwiększenie produkcji białka Dlx5, które odgrywa ważną rolę w syntezie neurotransmitera GABA. Zwiększenie ekspresji genu *Dlx5* przy braku MeCP2 zachodzi w wyniku zmiany trójwymiarowej struktury chromatyny w sąsiedztwie genów *Dlx5* i *Dlx6*. Podejrzuje się, że podobne zaburzenia struktury chromatyny mogą dotyczyć także innych genów, na których ekspresję wpływa MeCP2 [25].

Białko MeCP2 może wpływać także na ekspresję genów indukowanych przez glukokortykoidy *Sgk1* i *Fkbp5* [56]. Brak MeCP2 prowadzi do nadmiernej ekspresji genu *Sgk1*, co powoduje aktywację specyficznych kanałów jonowych i zmiany w pobudliwości neuronów. Nadekspresja genu *Fkbp5*, który koduje receptor glukokortykoidowy, może prowadzić do zaburzeń w szlakach sygnalizacji aktywowanych poprzez hormony steroidowe [43].

Innym genem, na którego aktywność wpływa białko MeCP2, jest gen *UBE3A*, którego mutacje są odpowiedzialne za występowanie zespołu Angelmana, co prawdopodobnie tłumaczy obecność niektórych cech charakterystycznych dla zespołu Angelmana u pacjentów z zespołem Retta [44].

Przeprowadzone badania wskazują, że białko MeCP2, uważane do tej pory za ogólnie działający represor transkrypcji, działa specyficznie w centralnym układzie nerwowym. Białko MeCP2 reguluje ekspresję genów, których produkty występują w komórkach nerwowych i biorą udział w tworzeniu nowych połączeń synaptycznych. Ważna rola białka MeCP2 w procesie synaptogenezy tłumaczy specyficzny fenotyp, związany z występowaniem mutacji w genie *MECP2*, u pacjentów z zespołem Retta [29, 64, 75].

## UDZIAŁ INNYCH GENÓW W PATOGENEZIE ZESPOŁU RETTA

Mutacje w genie *MECP2* są identyfikowane tylko u 70–80% sporadycznych przypadków i u około 50% rodzinnych przypadków klasycznej formy RTT. Brak obecności mutacji w tak dużej grupie pacjentów może być spowodowany trudnymi do wykrycia dużymi delecjami [65] lub mutacjami w niekodujących regionach genu, które

nie są objęte badaniami molekularnymi. Innym możliwym wytłumaczeniem jest występowanie mutacji w innym genie, którego produkt uczestniczy w mechanizmach zależnych od obecności białka MeCP2 lub wpływa na regulację poziomu MeCP2 w mózgu [73].

W nietypowych formach zespołu Retta obserwuje się jeszcze mniejszą wykrywalność mutacji. Większość pacjentów z wariantem zachowanej mowy ma mutacje w genie *MECP2*, ale w przypadkach *forme fruste* i form wrodzonych mutacje występują tylko u 20–40% pacjentów. Jedną z hipotez tłumaczących ten fakt zakłada możliwość częstszego występowania mutacji w regionach regulatorowych *MECP2* u pacjentów z nietypowym RTT w porównaniu z pacjentami prezentującymi klasyczną formę tego zespołu [60].

Ostatnio pojawiły się doniesienia o mutacjach w genie kodującym kinazę zależną od cykliny (*CDKL5*, *STK9*, OMIM#300203). Mutacje w tym genie zidentyfikowano u dwunastu pacjentów z nietypową formą zespołu Retta, związaną z objawami wczesnodziecięcej padaczki [32, 43, 63, 70, 75, 76]. Podobne fenotypowe spektrum mutacji genów *MECP2* i *CDKL5* świadczy o roli obu genów, jaką odgrywają w powszechnym procesie patogenezy. Ekspresja obu genów w różnych strukturach mózgu jest podobna, lecz nie identyczna. Pozostaje do wyjaśnienia wzajemna relacja obu genów, czy oddziałują ze sobą bezpośrednio czy pośrednio i jaką rolę odgrywają w ujawnieniu różnych form zespołu Retta.

## LITERATURA

- [1] AKBARIAN S, CHEN RZ, GRIBNAU J, RASMUSSEN TP, FONG H, JAENISH R, JONES EG. Expression pattern of the Rett syndrome gene *MECP2* in primate prefrontal cortex. *Neurobiol Dis* 2001; **8**: 784–791.
- [2] AMIR RE, VAN DER VEYVER IB, SCHULTZ R, MALICKI DM, TRAN CQ, DAHLE EJ, PHILIPPI A, TIMAR L, PERCY AK, MOTIL KJ, LICHTARGE O, SMITH EO, GLAZE DG, ZOGHBI HY. Influence of mutation type and X chromosome inactivation on Rett syndrome phenotypes. *Ann Neurol* 2000; **47**: 670–679.
- [3] AMIR RE, VAN DER VEYVER IB, WAN M, TRAN CQ, FRANCKE U, ZOGHBI HY. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked *MECP2*, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet* 1999; **23**: 185–188.
- [4] ARMSTRONG D, DUNN JK, ANTALFFY B, TRIVEDI R. Selective dendritic alterations in the cortex of Rett syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995; **54**: 195–201.
- [5] BIENVENU T, CARRIE A, DE ROUX N, VINET MC, JONVEAUX P, COUVERT P, VILLARD L, ARZIMANOGLU A, BELDJORD C, FONTES M, TARDIEU M, CHELLY J. *MECP2* mutations account for most cases of typical forms of Rett syndrome. *Hum Mol Genet* 2000; **9**: 1377–1384.
- [6] BUSCHDORF JP, STRATLING WH, A WW domain binding region in methyl-CpG-binding protein *MeCP2*: impact on Rett syndrome. *J Mol Med* 2004; **82**: 135–143.
- [7] CHANDLER SP, GUSCHIN D, LANDSBERGER N, WOLFFE AP. The methyl-CpG binding transcriptional repressor *MeCP2* stably associates with nucleosomal DNA. *Biochemistry* 1999; **38**: 7008–7018.
- [8] CHEADLE JP, GILL H, FLEMING N, MAYNARD J, KERR A, LEONARD H, KRAWCZAK M, COOPER DN, LYNCH S, THOMAS N, HUGHES H, HULTEN M, RAVINE D, SAMPSON JR, CLARKE A. Long-read sequence analysis of the *MECP2* gene in Rett syndrome patients: correlation of disease severity with mutation type and location. *Hum Mol Genet* 2000; **9**: 1119–1129.

- [9] CHEN RZ, AKBARIAN S, TUDOR M, JAENISCH R. Deficiency of methyl-CpG binding protein-2 in CNS neurons results in a Rett-like phenotype in mice. *Nat Genet* 2001; **27**: 327–331.
- [10] CHEN WG, CHANG Q, LIN Y, MEISSNER A, WEST AE, GRIFFITH EC, JAENISH R, GREENBERG ME. Derepression of BDNF transcription involves calcium dependent phosphorylation of MeCP2. *Science* 2003; **302**: 885–889.
- [11] COHEN D, LAZAR G, COUVERT P, DESPORTES V, LIPPE D, MAZET P, HERON D. MECP2 mutation in a boy with language disorder and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; **159**: 148–149.
- [12] COLANTUONI C, JEON OH, HYDER K, CHENCHIK A, KHIMANI AH, NARAYANAN V, HOFFMAN EP, KAUFMANN WE, NAIDU S, PEVSNER J. Gene expression profiling in postmortem Rett syndrome brain: differential gene expression and patient classification. *Neurobiol Dis* 2001; **8**: 847–865.
- [13] COOPER DN, YOUSOUFIAN H. The CpG dinucleotide and human genetic disease. *Hum Genet* 1988; **78**: 151–155.
- [14] COUVERT P, BIENVENU T, AQUAVIVA C, POIRIER K, MORAINÉ C, GENDROT C, VERLOES A, ANDRES C, LE FEVRE AC, SOUVILLE I, STEFFANN J, DES PORTES V, ROPERS HH, YNTEMA HG, FRYNS JP, BRIAULT S, CHELLY J, CHERIF B. MECP2 is highly mutated in X-linked mental retardation. *Hum Mol Genet* 2001; **10**: 941–946.
- [15] COY JF, SEDLACEK Z, BACHNER D, DELIUS H, POUSTKA A. A complex pattern of evolutionary conservation and alternative polyadenylation within the long 3'-untranslated region of the methyl-CpG-binding protein 2 gene (MeCP2) suggests a regulatory role in gene expression. *Hum Mol Genet* 1999; **8**: 1253–1262.
- [16] DE BONA C, ZAPPELLA M, HAYEK G, MELONI I, VITELLI F, BRUTTINI M, CUSANO R, LOFFREDO P, LONGO I, RENIERI A. Preserved speech variant is allelic of classic Rett syndrome. *Eur J Hum Genet* 2000; **8**: 325–330.
- [17] D'ESPOSITO M, QUADERI NA, CICCODICOLA A, BRUNI P, ESPOSITO T, D'URSO M, BROWN SD. Isolation, physical mapping, and northern analysis of the X-linked human gene encoding methyl CpG-binding protein, MECP2. *Mamm Genome* 1996; **7**: 533–535.
- [18] DREWELL RA, GODDARD CJ, THOMAS JO, SURANI MA. Methylation-dependent silencing at the H19 imprinting control region by MeCP2. *Nucleic Acids Res* 2002; **30**: 1139–1144.
- [19] EL-MAARRI O, OLEK A, BALABAN B, MONTAG M, VAN DER VEN H, URMAN B, OLEK K, CAGLAYAN SH, WALTER J, OLDENBURG J. Methylation levels at selected CpG sites in the factor VIII and FGFR3 genes, in mature female and male germ cells: implications for male-driven evolution. *Am J Hum Genet* 1998; **63**: 1001–1008.
- [20] EL-OSTA A, KANTHARIDIS P, ZALCEBERG JR, WOLFFE AP. Precipitous release of methyl-CpG binding protein 2 and histone deacetylase 1 from the methylated human multidrug resistance gene (MDR1) on activation. *Mol Cell Biol* 2002; **22**: 1844–1857.
- [21] FREE A, WAKEFIELD RI, SMITH BO, DRYDEN DT, BARLOW PN, BIRD AP. DNA recognition by the methyl-CpG binding domain of MeCP2. *J Biol Chem* 2001; **276**: 3353–3360.
- [22] GIRARD M, COUVERT P, CARRIE A, TARDIEU M, CHELLY J, BELDJORD C, BIENVENU T. Parental origin of *de novo* MECP2 mutations in Rett syndrome. *Eur J Hum Genet* 2001; **9**: 231–236.
- [23] GUY J, HENDRICH B, HOLMES M, MARTIN JE, BIRD A. A mouse *Mecp2*-null mutation causes neurological symptoms that mimic Rett syndrome. *Nat Genet* 2001; **27**: 322–326.
- [24] HAGBERG B. Rett's syndrome: prevalence and impact on progressive severe mental retardation in girls. *Acta Paediatr Scand* 1985; **74**: 405–408.
- [25] HORIKE S, CAI S, MIYANO M, CHENG JF, KOHWI-SHIGEMATSU T. Loss of silent-chromatin looping and impaired imprinting of DLX5 in Rett syndrome. *Nat Genet* 2005; **37**(1): 31–40.
- [26] HUPPKE P, HELD M, HANEFELD F, ENGEL W, LACCONE F. Influence of mutation type and location on phenotype in 123 patients with Rett syndrome. *Neuropediatrics* 2002; **33**: 105–108.
- [27] HUPPKE P, LACCONE F, KRAMER N, ENGEL W, HANEFELD F. Rett syndrome: analysis of MECP2 and clinical characterization of 31 patients. *Hum Mol Genet* 2000; **9**: 1369–1375.
- [28] JOHNSTON MW. Clinical disorders of brain plasticity. *Brain Dev* 2004; **26**: 73–80.
- [29] JOHNSTON MV, BLUE ME, NAIDU S. Rett syndrome and neuronal development. *J Child Neurol* 2005; **20**: 759–763.
- [30] JOHNSTON M, JEON O, PEVSNER J, BLUE M, NAIDU S. Neurobiology of Rett syndrome: a genetic disorder of synapse development. *Brain Dev* 2001; [Suppl 1]: S206–S213.
- [31] JONES PL, VEENSTRA GJ, WADE PA, VERMAAK D, KASS SU, LANDSBERGER N, STROUBOULIS J, WOLFFE AP. Methylated DNA and MeCP2 recruit histone deacetylase to repress transcription. *Nat Genet* 1998; **19**: 187–191.

- [32] KALSCHEUER VM, TAO J, DONNELLY A, HOLLWAY G, SCHWINGER E, KUBART S, MENZEL C, HOELTZENBEIN M, TOMMERUP N, EYRE H, HARBORD M, HAAN E, SUTHERLAND GR, ROPERS HH, GECZ J. Disruption of the serine/threonine kinase 9 gene causes severe X-linked infantile spasm and mental retardation. *Am J Hum Genet* 2003; **72**: 1401–1411.
- [33] KALUDOV NK, WOLFFE AP. MeCP2 driven transcriptional repression *in vitro*: selectivity for methylated DNA, action at a distance and contacts with the basal transcription machinery. *Nucleic Acids Res* 2000; **28**: 1921–1928.
- [34] KAUFMANN WE, JOHNSTON MV, BLUE ME. MeCP2 expression and function during brain development: implications for Rett syndrome's pathogenesis and clinical evolution. *Brain Dev* 2005; **27**: S77–S87.
- [35] KLAUCK SM, LINDSAY S, BEYER KS, SPLITT M, BURN J, POUSTKA A. A mutation hot spot for nonspecific X-linked mental retardation in the MECP2 gene causes the PPM-X syndrome. *Am J Hum Genet* 2002; **70**: 1034–1037.
- [36] KOKURA K, KAUL SC, WADHWA R, NOMURA T, KHAN MM, SHINAGAWA T, YOSUKAWA T, COLMENARES C, ISHII S. The Ski protein family is required for MeCP2-mediated transcriptional repression. *J Biol Chem* 2001; **276**: 34115–34121.
- [37] KRIAUCIONIS S, BIRD A. The major form of MeCP2 has a novel N-terminus generated by alternative splicing. *Nucl Acid Res* 2004; **32**: 1818–1823.
- [38] LACCONE F, JUNEMANN I, WHATLEY S, MORGAN R, BUTLER R, HUPPKE P, RAVINE D. Large deletions of the MECP2 gene detected by gene dosage analysis in patients with Rett syndrome. *Hum Mut* 2004; **23**: 395.
- [39] LACCONE F, ZOLL B, HUPPKE P, HANEFELG F, PEPINSKI W, TRAPPE R. MECP2 gene nucleotide changes and their pathogenicity in males: proceed with caution. *J Med Genet* 2002; **39**(8): 586–588.
- [40] LASALLE JM, GOLDSTINE J, BALMER D, GRECO CM. Quantitative localization of heterogeneous methyl-CpG-binding protein 2 (MeCP2) expression phenotypes in normal and Rett syndrome brain by laser scanning cytometry. *Hum Mol Genet* 2001; **10**: 1729–1740.
- [41] LORINCZ MC, SCHUBELER D, GROUDINE M. Methylation-mediated proviral silencing is associated with mecp2 recruitment and localized histone H3 deacetylation. *Mol Cell Biol* 2001; **21**: 7913–7922.
- [42] LOPEZ-RANGEL E, LEWIS MES. Loud and clear evidence for gene silencing by epigenetic mechanisms in autism spectrum and related neurodevelopmental disorders. *Clin Genet* 2006; **69**: 21–25.
- [43] MARI F, AZIMONTI S, BERTANI I, BOLOGNESE F, COLOMBO E, CASELLI R, SCALA E, LONGO I, GROSSO S, PESCUCCIC, ARIANI F, HAYEK G, BALESTRI P, BERGO A, BADARACCO G, ZAPPELLA M, BROCCOLI V, RENIERI A, KILSTRUP-NIELSEN C, LANDSBERGER N. CDKL5 belongs to the same molecular pathway of MeCP2 and it is responsible for the early-onset seizure variant of Rett syndrome. *Hum Mol Genet* 2005; **14**: 1935–1946.
- [44] MAKEDONSKI K, ABUHATZIRA L, KAUFMAN Y, RAZIN A, SHEMER R. MeCP2 deficiency in Rett syndrome causes epigenetic aberrations at the PWS/AS imprinting center that affects UBE3A expression. *Hum Mol Genet* 2005; **14**: 1049–1058.
- [45] MARTINOWICH K, HATTORI D, WU H, FOUSE S, HE F, HU Y, FAN G, SUN YE. DNA methylation-related chromatin remodeling in activity-dependent BDNF gene regulation. *Science* 2003; **302**: 890–893.
- [46] MELONI I, BRUTTINI M, LONGO I, MARI F, RIZZOLIO F, D'ADAMO P, DENVRIENDT K, FRYNS JP, TONIOLO D, RENIERI A. A mutation in the Rett syndrome gene, MECP2, causes X-linked mental retardation and progressive spasticity in males. *Am J Hum Genet* 2000; **67**: 982–985.
- [47] MILTENBERGER-MILTENYI G, LACCONE F. Mutations and polymorphisms in the human methyl CpG-binding protein MECP2. *Hum Mutat* 2003; **22**: 107–115.
- [48] MNATZAKANIAN GN, LOHI H, MUNTEANU I, ALFRED SE, YAMADA T, MACLEOD PJ, JONES JR, SCHERER SW, SCHANEN NC, FRIEZ MJ, VINCENT JB, MINASSIAN BA. A previously unidentified MECP2 open reading frame defines a new protein isoform relevant to Rett syndrome. *Nat Genet* 2004; **36**(4): 339–341.
- [49] MOIX I, BOTTANI A, RATHGEB JP, HINARD C, MORRIS MA. A second frame-shift mutation confirms the involvement of MECP2 exon 1 in Rett syndrome. *Eur J Hum Genet* 2005; **13** Suppl 1: 279.
- [50] MONROS E, ARMSTRONG J, AIRBAR E, POO P, CANOS I, PINEDA M. Rett syndrome in Spain: mutation analysis and clinical correlations. *Brain Dev* 2001; **23** Suppl 1: S251–S253.
- [51] MULLANEY B, JOHNSTON M, BLUE M. Developmental expression of methyl-CpG binding protein 2 is dynamically regulated in the rodent brain. *Neuroscience* 2004; **123**: 939–949.

- [52] NAN X, CAMPOY FJ, BIRD A. MeCP2 is a transcriptional repressor with abundant binding sites in genomic chromatin. *Cell* 1997; **88**: 471–481.
- [53] NAN X, MEEHAN RR, BIRD A. Dissection of the methyl-CpG binding domain from the chromosomal protein MeCP2. *Nucleic Acids Res* 1993; **21**: 4886–4892.
- [54] NAN X, NG HH, JOHNSON CA, LAHERTY CD, TURNER BM, EISENMAN RN, BIRD A. Transcriptional repression by the methyl-CpG-binding protein MeCP2 involves a histone deacetylase complex. *Nature* 1998; **393**: 386–389.
- [55] NAN X, TATE P, LI E, BIRD A. DNA methylation specifies chromosomal localization of MeCP2. *Mol Cell Biol* 1996; **16**: 414–421.
- [56] NUBER UA, KRIAUCIONIS S, ROLOFF TC, GUY J, SELFRIDGE J, STEINHOFF C, SCHULZ R, LIPKOWITZ B, ROPERS HH, HOLMES MC, BIRD A. Up-regulation of glucocorticoid-regulated genes in a mouse model of Rett syndrome. *Hum Mol Genet* 2005 **14**: 2247–2256.
- [57] ORRICO A, LAM C, GALLI L, DOTTI MT, HAYEK G, TONG SF, POON PM, ZAPPELLA M, FEDERICO A, SORRENTINO V. MECP2 mutation in male patients with non-specific X-linked mental retardation. *FEBS Lett* 2000; **481**: 285–288.
- [58] RAVN K, NIELSEN JB, SCHWARTZ M. Mutations found within exon 1 of MECP2 in Danish patients with Rett syndrome. *Clin Genet* 2005; **67**: 532–533.
- [59] REICHWALD K, THIESEN J, WIEHE T, WEITZEL J, POUSTKA WA, ROSENTHAL A, PLATZER M, STRATLING WH, KIOSCHIS P. Comparative sequence analysis of the MECP2-locus in human and mouse reveals new transcribed regions. *Mamm Genome* 2000; **11**: 182–190.
- [60] RENIERI A, MELONI I, LONGO I, ARIANI F, MARI F, PESCUCCI C, CAMBI F. Rett syndrome: the complex nature of a monogenic disease. *J Mol Med* 2003; **81**: 346–354.
- [61] RETT A. Rett syndrome: history and general overview. *Am J Med Genet* 1986; Suppl 1: 21–25.
- [62] RETT A. Über ein eigenartiges hirnatrophisches syndrom bei Hyperammonämie im Kindesalter. *Wien Med Wochenschr* 1966; **116**: 723–738.
- [63] SCALA E, ARIANI F, MARI F, CASELLI R, PESCUCCI C, LONGO I, MELONI I, GIACHINO D, BRUTTINI M, HAYEK G. CDKL/STK9 is mutated in Rett syndrome variant with infantile spasms. *J Med Genet* 2005; **42**: 103–107.
- [64] SEGAWA M, YOSHIKO N. Rett syndrome. *Curr Opin Neurol* 2005; **18**: 97–104.
- [65] SCHOLLEN E, SMEETS E, DEFLEM E, FRYNS J, MATTHIJS G. Gross rearrangements in the MECP2 gene in three patients with Rett syndrome. Implications for routine diagnosis of Rett syndrome. *Hum Mutat* 2003; **22**: 116–120.
- [66] SHAHBAZIAN M, YOUNG J, YUVA-PAYLOR L, SPENCER C, ANTALFFY B, NOEBELS J, ARMSTRONG D, PAYLOR R, ZOGHBI H. Mice with truncated MeCP2 recapitulate many Rett syndrome features and display hyperacetylation of histone H3. *Neuron* 2002; **35**: 234–254.
- [67] SHAHBAZIAN M, ZOGHBI H. Rett syndrome and MeCP2: linking epigenetics and neuronal function. *Am J Hum Genet* 2002; **71**: 1259–1272.
- [68] SIRIANNI N, NAIDU S, PEREIRA J, PILLOTTO RF, HOFFMAN EP. Rett syndrome: confirmation of X-linked dominant inheritance, and localization of the gene to Xq28. *Am J Hum Genet* 1998; **63**: 1552–1558.
- [69] SMEETS E, TERHAL P, CASAER P, PETERS A, MIDRO A, SCHOLLEN E, ROOZENDAAL K, MOOG U, MATTHIJS G, HERBERGS J, SMEETS H, CURFS L, CHRANDER-STUMPEL C, FRYNS JP. Rett syndrome in females with CTS hot spot deletions: a disorder profile. *Am J Med Genet* 2005; **132**: 117–120.
- [70] TAO J, VAN ESCH H, HAGEDORN-GREIWE M, HOFFMAN K, MOSER B, RAYNAUD M, SPERNER J, FRYNS JP, SCHWINGER E, GECZ J, ROPERS HH, KALSCHUEER VM. *De novo* mutations in the X-linked serine/threonine kinase 9 (STK9) gene are associated with a severe variant of Rett syndrome. *Am J Hum Genet* 2004; **75**: Epub.
- [71] TRAPPE R, LACCONE F, COBILANSCHI J, MEINS M, HUPPKE P, HANEFELD F, ENGEL W. MECP2 mutations in sporadic cases of Rett syndrome are almost exclusively of paternal origin. *Am J Hum Genet* 2001; **68**: 1093–1101.
- [72] VAN ESCH H, BAUTERS M, IGNATIUS M, JANSEN M, RAYNAUD M, HOLLANDRES K, LUGTENBERG D, BIENVENU T, JENSEN LR, GECZ J, MORAINÉ C, MARYNEN P, FRYNS JP, FROYEN G. Duplication of the MECP2 region is a frequent cause of severe mental retardation and progressive neurological symptoms in males. *Am J Hum Genet* 2005; **77**: 442–453.



- [73] VILLARD L, LEVY N, XIANG F, KPEBE A, LABELLE V, CHEVILLARD C, ZHANG Z, SCHWARTZ C, TARDIEU M, CHELLY J, ANVRET M, FONTES M. Segregation of a totally skewed pattern of X chromosome inactivation in four familial cases of Rett syndrome without MECP2 mutation: implication for the disease. *J Med Genet* 2001; **38**: 435–442.
- [74] WAN M, LEE SS, ZHANG X, HOUWINK-MANVILLE I, SONG HR, AMIR RE, BUDDEN S, NAIDU S, PEREIRA JL, LO IF, ZOGHBI HY, SCHANEN NC, FRANCKE U. Rett syndrome and beyond: recurrent spontaneous and familial MECP2 mutations at CpG hotspots. *Am J Hum Genet* 1999; **65**: 1520–1529.
- [75] WEAVING LS, CHRISTODOULOU J, WILLIAMSON SL, FRIEND KL, MCKENZIE OL, ARCHER H, EVANS J, CLARKE A, PELKA GJ, TAM PP, WATSON C, LAHOOTI H, ELLAWAY CJ, BENNETTS B, LEONARD H, GECZ J. Mutations of CDKL5 cause a severe neurodevelopmental disorder with infantile spasm and mental retardation. *Am J Hum Genet* 2004; **75**: Epub.
- [76] WEAVING LS, ELLAWAY CJ, GECZ J, CHRISTODOULOU J. Rett syndrome: clinical review and genetic update. *J Med Genet* 2005; **42**: 1–7.
- [77] WEBB T, CLARKE A, HANEFELD F, PEREIRA JL, ROSENBLOOM L, WOODS CG. Linkage analysis in Rett syndrome families suggests that there may be a critical region at Xq28. *J Med Genet* 1998; **35**: 997–1003.
- [78] XIANG F, ZHANG Z, CLARKE A, JOSELUIZ P, SAKKUBAIN, SAROJINI B, DELOZIER-BLANCHET CD, HANSMANN I, EDSTROM L, ANVRET M. Chromosome mapping of Rett syndrome: a likely candidate region on the telomere of Xq. *J Med Genet* 1998; **35**: 297–300.
- [79] YOSUFZAI TM, WOLFFE AP. Functional consequences of Rett syndrome mutations on human MeCP2. *Nucleic Acids Res* 2000; **28**: 4172–4179.
- [80] ZAPPELLA M, MELONI I, LONGO I, HAYEK G, RENIERI A. Preserved speech variants of the Rett syndrome: molecular and clinical analysis. *Am J Med Genet* 2001; **104**: 14–22.

*Redaktor prowadzący – Maria Olszewska*

*Otrzymano: 18.07.2005 r.*

*Przyjęto: 10.02.2006 r.*

*Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa*