



Somriures malalts

TREBALL DE RECERCA

Autora: **Júlia Geli Amela**

Tutora: **Helena Riuró**

Octubre 2018

2n Batxillerat Científic

Institut Josep Brugulat

AGRAÏMENTS

Des del principi fins al final del treball m'han ajudat i donat suport grans persones per moltes raons i amb opinions i punts de vista diferents. Per aquesta raó, agraeixo a tota aquella persona que sap que m'ha estat de gran ajuda per tirar endavant aquesta recerca, tant literalment com moral.

Primer de tot, em dirigeixo a l'Helena Riuró, la meva tutora i gran acompanyant que, amb tota sinceritat, no hauria pogut tenir una sort més infinita. Gràcies per iniciar el que ha significat una gran aventura per a mi, gràcies també per acompanyar-me durant tot el procés i ajudar-me quan de veritat ho he necessitat o m'he vist perduda. T'agraeixo el suport donat i tot l'esforç que has fet per mi i perquè el meu treball hagi pogut tirar endavant. A més, gràcies a la teva ajuda he pogut conèixer diferents persones que treballen en aquest àmbit, les quals també han proporcionat el seu granet de sorra per construir aquest treball. Finalment, no tinc res més a dir que gràcies per entusiasmar-me i ajudar-me de la forma en què ho has fet des del dia que et vas presentar com la meva tutora del Treball de Recerca.

Com bé he dit, la meva tutora ha estat una peça clau en aquest treball, ja que és ella qui m'ha permès accedir a conèixer meravelloses persones com la Irene Mademont. A qui donc gràcies per fer possible la meva estada en el laboratori de l'Hospital de Santa Caterina, també agraeixo l'atenció que m'has donat des del dia que ens vam conèixer fins al final d'aquest llarg camí. Moltes gràcies per proporcionar-me documents, informació i l'ajuda necessària en les parts més dificultoses d'aquesta recerca i, en últim lloc, gràcies per haver format part d'aquest projecte.

D'altra banda, hi ha hagut persones que gràcies a l'estada a l'Hospital Santa Caterina he pogut conèixer, com són l'Aida Jiménez i la Maria Obón. A les dues, vull donar-vos les gràcies per haver-me acceptat al vostre ambient de treball, també agrair-vos l'ajuda i tota la informació proporcionada, gràcies per haver estat per mi i haver-me guiat en tot moment i, per acabar, gràcies per formar part de l'etapa més dura del treball, el principi de tot.

Les persones anteriors han estat tots els professionals que m'han ajudat a seguir endavant amb tot el treball, però també hi ha hagut persones que, tot i no ser experts, el seu paper en aquesta recerca ha estat essencial. A tots vosaltres, la família Pérez Alemany, vull donar-vos les gràcies per accedir a obrir i deixar-me viure una etapa de les vostres vides que ha estat tant dura com emotiva. També us vull agrair la decisió de deixar que m'endinsés en experiències tant personals com les de la vostra pròpia vida i moltes gràcies per fer possible aquest treball; com bé he dit, heu estat una peça essencial per a mi i per al meu treball de recerca. En últim lloc, vull agrair-te a tu, Montse, tot l'interès i atenció que has focalitzat en mi i la meua recerca, moltes gràcies per ajudar-me en tot el que has pogut, que ha estat tot el que t'he demanat, i també gràcies per escoltar-me i obrir-te a mi de la forma en què ho has fet, he estat encantada de tenir present en aquest treball el teu fill, en Marc, i la seva història, que també és la teua i la de tota la família.

Abans d'arribar a l'últim paràgraf, vull agrair a una persona que ha format part del meu treball gràcies al meu pare, que ha estat qui ens ha posat en contacte, unes setmanes abans d'acabar-lo. Aquesta persona és l'Anna Mas, a qui vull donar les gràcies per haver-me ajudat en la millora del treball i haver desitjat el millor per mi i per aquest.

En últim lloc, però no menys important, em desplaço a la família, principalment als meus pares. Moltes gràcies a tots dos per tot l'impuls que m'heu donat quan ho he necessitat, per escoltar-me i interessar-vos pel meu treball, us agraeixo que m'hàgiu ajudat a prendre decisions que han fet que el meu treball hagi tirat endavant i gràcies també per conscienciar-me de la dificultat personal que bona part del treball té. A més, vull agrair a la resta de familiars que s'han preocupat per mi i s'han interessat per el procés que ha tingut el treball i l'interès donat per aquest.

Finalment, donar les gràcies a totes les persones que han mostrat interès per mi i aquest projecte, ha estat aquesta la gasolina que m'ha ajudat a tirar endavant tota aquesta recerca.

SÍNTESI

La síndrome d'Angelman (AS), també anomenada *happy puppet syndrome*, és un trastorn neurològic a causa d'una alteració genètica. Els individus que es veuen afectats per l'AS es caracteritzen per un retard mental i un trastorn de la parla i l'equilibri.

Els objectius d'aquesta recerca han estat conèixer la síndrome i poder experimentar amb un cas concret d'AS. A mesura que he realitzat el marc teòric he adquirit tots els coneixements necessaris per procedir a centrar-me en un cas concret d'AS, el d'Marc Pérez Alemany, al qual li he realitzat dues proves genètiques per completar el seu diagnòstic i observar de prop la deleció diagnosticada a en Marc durant els anys 90, un cariotip i una array CGH. A partir d'aquestes proves, he aconseguit veure que en Marc té una deleció a la regió concreta d'AS i també he ampliat el seu diagnòstic genètic amb més informació gràcies a les innovacions en les proves genètiques que hi ha hagut en aquest últims anys.

En conclusió, en Marc es veu afectat per l'AS, fet que va ser correctament diagnosticat fa 30 anys aproximadament, ja que pateix una deleció de les bandes cromosòmiques 15q11.2→q13.1 del cromosoma 15 matern. Finalment, també es pot concloure que gràcies al gran avenç amb les proves de diagnòstic genètic d'aquests últims anys es podran elaborar tractaments i diagnòstics adequats específics per cada pacient d'acord amb l'alteració que pateix.

SÍNTESIS

El síndrome de Angelman (AS), también llamado *happy puppet syndrome*, es un trastorno neurológico debido a una alteración genética. Los individuos que se ven afectados por la AS se caracterizan por un retraso mental y un trastorno del habla y el equilibrio.

Los objetivos de esta investigación han sido conocer el síndrome y poder experimentar con un caso concreto de AS. A medida que he realizado el marco teórico he adquirido todos los conocimientos necesarios para proceder a centrarme en un caso concreto de AS, Marc Pérez Alemany, al cual le he realizado dos pruebas genéticas para completar su diagnóstico y observar de cerca la deleción diagnosticada a en Marc durante los años 90, un cariotipo y un array CGH. A partir de estas pruebas, he conseguido ver que Marc tiene una deleción en la región concreta de AS y también he ampliado su diagnóstico genético con más información gracias a las innovaciones en las pruebas genéticas que ha habido en estos últimos años.

En conclusión, Marc se ve afectado por la AS, hecho que fue correctamente diagnosticado hace 30 años aproximadamente, puesto que sufre una deleción de las bandas cromosómicas 15q11.2→q13.1 del cromosoma 15 materno. Finalmente, también se puede concluir que gracias al gran avance en las pruebas de diagnóstico genético de estos últimos años se podrán elaborar tratamientos y diagnósticos adecuados específicos para cada paciente en base la alteración que sufre.

SYNTHESIS

The syndrome of Angelman (AS), also known as happy puppet syndrome, is a neurological disorder caused by a genetic alteration. The individuals affected by AS are characterized by mental retardation and a disorder of speech and balance.

The aims of this research have been to know the syndrome and the experience with a concrete case of AS. To measure that the theoretical frame has been purchased, all the necessary knowledge to proceed to the study of a concrete case of AS, in Marc Pérez German, to which have realized two genetic tests to complete his diagnosis and observe closely the deletion diagnosed to in Marc during the years 90, a karyotype and a CGH array. From these tests, have achieved to see that in Marc has a deletion in the concrete region of AS and also have expanded his genetic diagnosis with more information thanks to the innovations in the genetic tests that there has been in these last years.

In conclusion, in Marc is affected by the AS, fact that was properly diagnosed 30 years ago roughly, since it suffers a deletion of the chromosomal bands of the chromosome 15 inherited by the mother. Finally, also it can be concluded that thanks to the big advance with the tests of genetic diagnosis of these last years will be able to elaborate treatments and specific suitable diagnostics for each patient in base the alteration that suffers.

ABREVIATURES

A	Adenina
Array CGH	Microarray-based comparative genomic hybridization
AS	Síndrome d'Angelman
C	Carboni
C	Citosina
CNV	Copy Number Variation
DNA	Àcid desoxiribonucleic
G	Guanina
n	Haploide
OH	Grup alcohol
Pb	Parells de bases
Ponts d'H	Ponts d'hidrogen
RNA	Àcid ribonucleic
T	Timina
UPD	Disomia uniparental
2n	Diploide

ÍNDEX

INTRODUCCIÓ.....	7
1. Motivació.....	7
2. Hipòtesi.....	7
3. Objectius.....	7
3.1. Teòrics.....	7
3.2. Pràctics.....	8
4. Metodologia.....	8
MARC TEÒRIC.....	9
1. La cèl·lula i el material genètic.....	9
1.1. El DNA.....	9
1.2. Els cromosomes.....	13
1.3. El cicle cel·lular.....	17
1.4. La divisió cel·lular.....	18
2. Alteracions genètiques.....	21
2.1. Mutacions genòmiques.....	22
2.2. Mutacions cromosòmiques.....	24
2.3. Mutacions gèniques.....	26
3. La síndrome d'Angelman.....	26
3.1. Descripció.....	26
3.2. Incidència.....	27
3.3. Cromosoma 15, gens afectats i imprinting.....	27
3.4. Causes.....	29
3.5. Conseqüències.....	32
4. Diagnòstic genètic de les malalties cromosòmiques.....	35
4.1. Cariotip.....	35
4.2. FISH.....	35
4.3. Array CGH.....	36
4.4. MS-MLPA.....	37
4.5. Estudi de microsatèl·lits.....	37

4.6. Diagnosi de la síndrome d'Angelman	37
MARC PRÀCTIC.....	39
5. Plantejament de la recerca	39
6. Cas concret: Marc Pérez Alemany	39
6.1. Metodologia.....	40
6.2. Relat.....	40
7. Realització de les proves diagnòstiques	45
7.1. Metodologia.....	45
7.2. Resultats.....	50
7.3. Discussió.....	51
CONCLUSIONS	54
BIBLIOGRAFIA	56
ANNEXOS	61

INTRODUCCIÓ

El treball està format per dues parts: la primera part és el marc teòric, on es presenten i s'expliquen tots els conceptes imprescindibles per entendre la segona part, el marc pràctic, on s'explica la recerca duta a terme i els procediments i resultats seguits.

1. Motivació

La raó d'aquest treball, principalment, és perquè conec una persona força propera a mi que pateix aquesta malaltia, en Marc, el qual es veu afectat per la síndrome d'Angelman. Aquest fet és el que m'ha portat a basar aquest treball en aquesta síndrome, evidentment, però, a part, la part teòrica d'aquest treball també em motiva, ja que la matèria relacionada amb aquesta teoria és la biologia i, a més a més, és la part de genètica i trastorns, la qual m'interessa molt i m'ajuda a voler tirar endavant amb aquest treball de recerca.

2. Hipòtesi

Un cop s'ha conegut el cas d'en Marc, s'ha decidit actualitzar el diagnòstic a través mètodes genètics actuals i més desenvolupats. S'ha decidit realitzar una anàlisi genètica del genotip d'en Marc mitjançant tècniques que ens facilitin l'obtenció d'un diagnòstic genètic més acurat. La hipòtesi principal és que aquestes tècniques ens permetran confirmar el fenotip d'en Marc i aportar nova informació al seu diagnòstic genètic.

3. Objectius

3.1. Teòrics

- Conèixer tot el possible sobre la síndrome d'Angelman: les característiques, les causes, les conseqüències, la incidència i aprofundir en la part genètica que causa aquesta síndrome.

- Ampliar el coneixement sobre quin és el diagnòstic d'aquesta malaltia i les tècniques de detecció i estudi.

3.2. Pràctics

- Tractar amb un cas real i concret d'Angelman, en Marc Pérez Alemany, a partir d'entrevistes als familiars o persones properes. Conèixer la evolució que ha fet des que va néixer, com s'ha desenvolupat i com ha afectat a les persones del seu voltant, sobretot als familiars.
- Analitzar el diagnòstic d'en Marc amb l'ajuda d'experts i completar i ampliar-lo amb la realització de proves diagnòstiques actuals.

4. Metodologia

Tota la informació del marc teòric s'ha extret de diversos llibres, la tesi doctoral de la Irene Mademont, articles i treballs proporcionats per l'Aida Jiménez i la Maria Obón i diferents pàgines web.

D'altra banda, el marc pràctic s'ha dividit en dues parts. La primera s'ha dut a terme al laboratori de l'Hospital Josep Trueta, a l'Hospital de Santa Caterina de Salt, durant l'última quinzena de juny i la primera quinzena de juliol. Durant aquest mes s'han realitzat les proves genètiques al cas concret, en Marc Pérez Alemany, i també he pogut experimentar dues setmanes l'estada a un laboratori genètic, on he adquirit prou coneixements per comprendre les proves que es van realitzar amb la mostra de sang d'en Marc.

La segona part del marc pràctic s'ha dut a terme a través de la família del cas concret estudiat. Establint contacte amb la seva família he pogut completar aquesta segona part i amb el consentiment dels pares, la Montse Alemany i l'Albert Pérez, he pogut dur a terme la primera part del marc pràctic.

La metodologia utilitzada per realitzar les entrevistes a la família d'en Marc i les proves diagnòstiques està explicada al principi del marc pràctic.

MARC TEÒRIC

1. La cèl·lula i el material genètic

La cèl·lula és la unitat mínima de vida amb la capacitat de funcionar per ella mateixa. Tota cèl·lula està composta com a mínim de membrana cel·lular, material genètic i citosol. En funció del tipus cel·lular i la seva complexitat contindrà més o menys orgànuls cel·lulars i el material genètic difús en el citoplasma (procariotes) o a l'interior del nucli cel·lular (eucariotes). Si parlem del nucli cel·lular, present en totes les cèl·lules eucariotes, és l'orgànul que conté la informació genètica, juntament amb proteïnes histones que ajuden en la conformació del material genètic en els diferents graus d'empaquetament. Aquesta informació genètica és continguda a l'àcid desoxiribonucleic (DNA).

1.1. El DNA

L'àcid desoxiribonucleic (DNA) és un àcid nucleic compost per dues cadenes, enrotllades en forma de doble hèlix, de nucleòtids formats per una base nitrogenada, una pentosa i un grup fosfat i units, entre ells, per un enllaç fosfodièster. Respecte a l'estructura del nucleòtid, la pentosa, és un monosacàrid de 5 carbonis (C) que en el C2 conté un hidrogen en lloc d'un grup alcohol (OH) (Figura 1.A), per aquest motiu s'anomena desoxiribosa. D'altra banda, si parlem de les bases nitrogenades, podem distingir-ne quatre tipus. Trobem adenines (A), timines (T), citosines (C) o guanines (G). Aquestes les podem classificar les purines que són la A i la G i, d'altra banda, la T i la C que conformen les pirimidines (Figura 1.B).

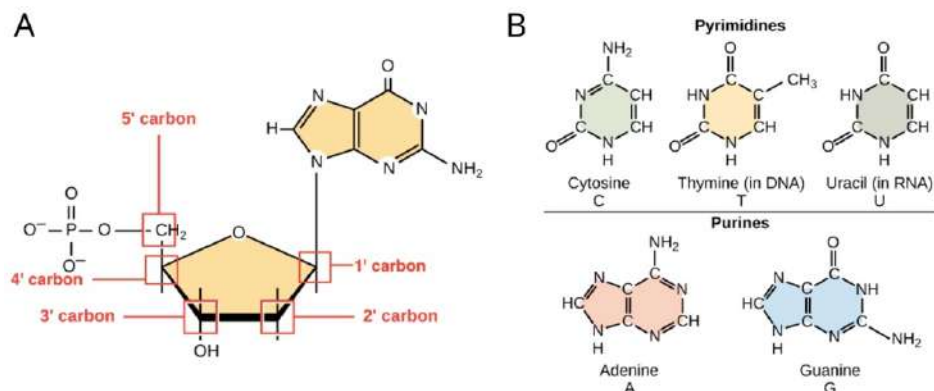


Figura 1: Estructura química de la desoxiribosa (A) i classificació de les cinc bases nitrogenades en purines i pirimidies (B).
(Font: Khan Academy)

1.1.1. Estructura del DNA

Un cop tenim coneixement sobre la conformació dels nucleòtids, podem parlar de l'estructura del DNA dins dels nuclis eucariotes. Aquest és un DNA lineal, bicatenari, és a dir, constituït per dues cadenes complementàries i antiparal·leles que formen una estructura de doble hèlix. A més, les dues cadenes estan unides per ponts d'hidrogen (ponts d'H) que es formen entre les bases nitrogenades complementàries. Doncs bé, les cadenes de DNA també podem anomenar-les fibres de DNA de 20Å, que bàsicament és la mínima conformació que el DNA adquireix i que mostra les característiques exposades anteriorment.

Tota aquesta informació la tenim present avui gràcies a molts científics que van dedicar la seva vida a investigar l'estructura del DNA. Seguidament, s'explica breument el pas d'alguns dels investigadors més significants en aquest camp. L'any 1910, Phoebus Levene va ser un dels científics que va descobrir que el DNA estava compost per una successió de subunitats anomenades nucleòtids. A més, era conscient que aquestes subunitats estaven formades per un grup fosfat, una desoxiribosa i una base nitrogenada, la qual podia ser A, T, G o C.

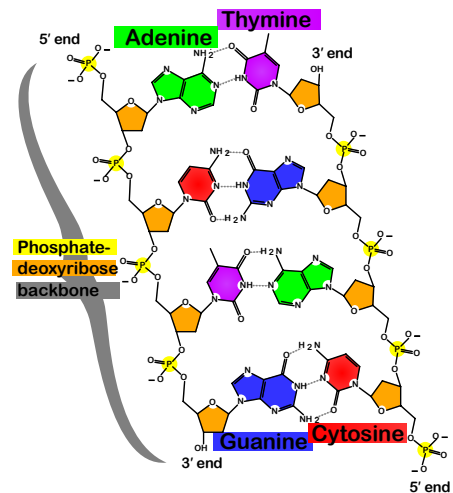


Figura 2: Estructura del DNA.
(Font: Wikipedia, 2018a)

Gràcies als estudis anteriors, tres científics importants per la ciència van veure's facilitats per realitzar els seus estudis sobre l'estructura del DNA. Rosalind Franklin l'any 1951 va iniciar el seu estudi sobre l'estructura del DNA a través de la cristal·lografia de raigs X i, més endavant, va publicar una fotografia anomenada "Fotografia 51", en la qual s'hi podia veure l'estructura molecular tridimensional del DNA. A partir dels estudis de Levene, Franklin i molts altres, James Watson i Francis Crick van començar la seva recerca que va donar fruit l'any 1953, quan van publicar el seu article sobre l'estructura del DNA. Segons Watson i Crick, l'estructura és una doble hèlix dextrògira en la qual les cadenes són antiparal·leles i estan unides a través de les bases nitrogenades a partir de ponts d'H. A més, els dos científics van determinar les bases nitrogenades complementàries, és a dir, les A sempre s'uneixen amb les T i les G amb les C.

Diguem per tant que és complementària perquè les cadenes estan compostes per parells de bases que creen ponts d'H entre elles (Figura 2). D'altra banda, és antiparal·lela perquè les dues cadenes estan orientades en direccions contràries, és a dir, una cadena es dirigeix de 3' a 5' i la complementària és sintetitzada de 5' a 3'.

1.1.2. Graus d'empaquetament del DNA

D'altra banda, com bé hem dit anteriorment, podem trobar el DNA en diferents graus d'empaquetament, concretament, existeixen quatre nivells d'empaquetament del DNA al nucli. Tot i això, abans de començar a explicar-los és important tenir coneixement sobre dos conceptes clau: la cromatina i les histones.

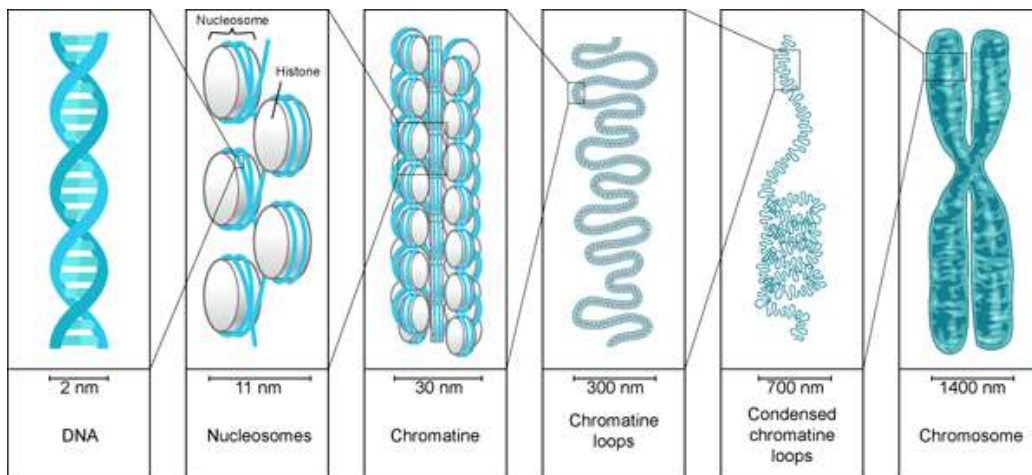


Figura 3: Graus d'empaquetament del DNA.
(Font: Shmoop Editorial Team, 2018)

El DNA sempre es troba al nucli en forma de cromatina. La cromatina és un complex a partir del DNA i unes proteïnes anomenades histones que trobem al nucli de les cèl·lules eucariotes. Les histones són unes proteïnes bàsiques considerades la unitat bàsica d'organització de la cromatina, que participen en la seva condensació associant-se amb el DNA. Aquesta associació succeeix a causa de la càrrega positiva que es complementa amb la càrrega negativa que adquireix el DNA, per tant, s'uneixen entre si perquè el filament de DNA s'enrotlla al voltant d'aquestes proteïnes formant un filament de cromatina de 100Å de diàmetre. Aquesta és la raó per la qual són essencials en l'organització de la cromatina, perquè s'adhereixen al DNA des del primer nivell del seu empaquetament.

Motius pels quals el DNA es compacta

El fet que el DNA es trobi en forma de cromatina és a causa, principalment, de quatre factors concrets:

- Ajuda a prevenir danys en el DNA.
- És necessari per compactar-se i empaquetar el DNA en diferents graus.
- A través d'aquest empaquetament es pot controlar la replicació del DNA i també l'expressió gènica.
- Reforça la molècula de DNA per dur a terme la divisió cel·lular.

Primer nivell d'empaquetament o fibra de cromatina de 100Å

En primer lloc, ens trobem al primer nivell d'empaquetament i també on el DNA està menys condensat. Aquest nivell és anomenat "collaret de perles", ja que està format per una fibra de DNA de 20Å enrotllada al voltant de vuit proteïnes histones, també anomenat octàmer d'histones, formant els nucleosomes, uns complexos de 100Å. Per tant, aquest primer nivell d'empaquetament és una successió de nucleosomes. Cada octàmer està conformat per dues còpies de cada tipus de proteïna histona, que són la H2A, H2B, H3 i H4. Aquest grau d'empaquetament pot estar en forma laxa (tal com s'ha explicat fins ara) o condensada. En aquesta última forma s'afegeix un altre tipus d'histones, anomenades H1, que s'associen als diferents nucleosomes per donar estabilitat i que necessitem pels següents graus d'empaquetament.

Segon nivell d'empaquetament o fibra de cromatina de 300Å

Si fem un pas més, ens trobem amb una conformació en el qual el DNA està més enrotllat que en l'anterior, l'estructura que adopta s'anomena solenoide. Doncs bé, quan la cadena de DNA ha superat el primer nivell d'empaquetament, si és necessari, passa al següent nivell, en el qual l'objectiu és obtenir una estructura de 300Å d'amplada. Com bé hem dit, els filaments de DNA han d'adquirir l'estructura de "collaret de perles" anteriorment, per tant, el solenoide és l'enrotllament en forma d'espiral de la fibra de 100Å que finalment forma una fibra de cromatina de 300Å (Figura 3.B).

Tercer nivell d'empaquetament

Tot seguit, el nivell d'empaquetament posterior al solenoide s'obté quan la fibra de 300Å forma una successió de bucles, que s'anomenen dominis estructurals. L'amplada

d'aquesta estructura és de 600Å, aproximadament, i la longitud és d'entre 20000 i 70000 parells de bases. A més, gràcies a un seguit de proteïnes no històniques es formen les bastides proteiques que realitzen la funció d'estabilitzar aquests bucles (Figura 3.C).

Quart nivell o nivells superiors d'empaquetament

En últim lloc, ens trobem amb el màxim grau d'empaquetament del DNA, els cromosomes. Encara no es coneix ben bé com s'arriba als nivells d'empaquetament superiors, però sabem que en el nucli hi ha un empaquetament de 100-1000 vegades la fibra de DNA. En el cas dels cromosomes, és de 10.000 vegades (Figura 3.C).

1.2. Els cromosomes

Els cromosomes són, per tant, el nivell d'empaquetament màxim del DNA en la forma característica de bastonet. Com hem pogut veure en l'apartat anterior, els cromosomes són una configuració del DNA temporal, apareixen just abans de començar la divisió cel·lular, ja que depenent de la fase en què es trobi la cèl·lula, el seu material genètic estarà en forma de cromosomes o en qualsevol altre dels graus d'empaquetament en què podem trobar el DNA.

1.2.1. Estructura dels cromosomes

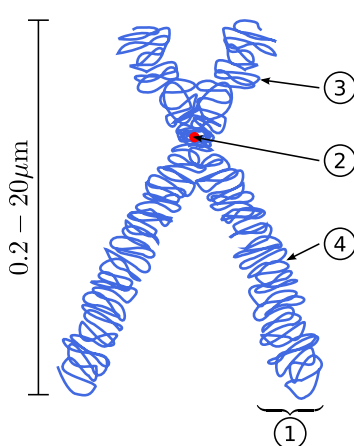


Figura 4: Cromosoma format per dues cromàtides germanes (1) en què podem veure els braços p (3), els braços q (4), el centròmer (2).
(Font: Wikipedia, 2018b)

En els cromosomes podem diferenciar les cromàtides, el braç curt (p) i el braç llarg (q), el centròmer i els telòmers (Figura 4). En primer lloc, trobem que la cromàtide és cadascuna de les dues cadenes de DNA que formen els cromosomes després de la duplicació. El terme cromàtide s'utilitza especialment durant la divisió cel·lular, ja que és durant aquesta i després de la duplicació quan apareixen els cromosomes amb dues cromàtides cadascun, anomenades cromàtides germanes. Bé, les cromàtides germanes són aquelles que estan unides pel mateix centròmer i duen la mateixa informació genètica, per tant, són idèntiques. Una característica important és que les dues unides formen un sol cromosoma, però quan superen la divisió cel·lular i se

separen cadascuna passa a anomenar-se cromosoma, ja que es divideixen per dirigir-se a cadascuna de les cèl·lules filles (vegeu punt 1.3). Si observem la Figura 3, veiem que els cromosomes es poden diferenciar dos tipus de braços a partir del centròmer, així doncs, podem trobar braços p, que són els més curts, i braços q, que són els més llargs.

1.2.2. Tipus de cromosomes

Tot seguit, com bé hem dit, el centròmer és la regió concreta per on les dues cromàtides s'uneixen, que té una seqüència del DNA i una estructura específiques. Aquestes seqüències permeten que s'hi uneixin les proteïnes cinetocòriques, que formen el cinetocor, una estructura proteica que realitza funcions relacionades amb la segregació del cromosoma, per exemple, indicar a la cèl·lula que els cromosomes s'han unit

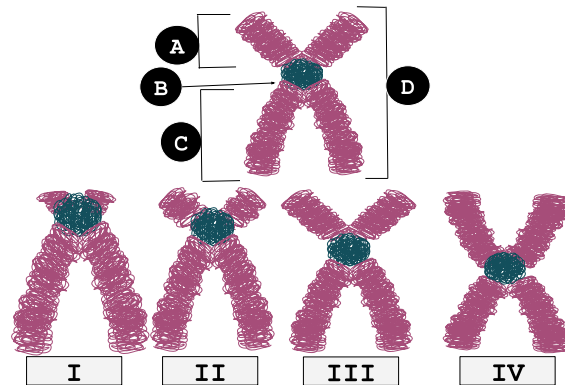


Figura 5: Observem les quatre variants de cromosomes (D) segons la situació del centròmer (B), on la mida dels braços q (C) i els braços p (A) es veu alterada conseqüentment.
(Font: Wikipedia, 2018b)

correctament al fus acromàtic i també és responsable de la unió dels microtúbuls durant la divisió cel·lular. Així doncs, segons la situació del centròmer podem establir una classificació en què les cromàtides germanes poden unir-se entre elles i donar lloc a cromosomes metacèntrics, submetacèntrics, acrocèntrics, telocèntrics, subtelocèntrics o holocèntrics (Figura 5).

- **Metacèntric:** Els cromosomes metacèntrics (Figura 5 IV) són aquells que tenen el centròmer situat just al centre, per tant, els braços p tenen la mateixa longitud que els braços q. Si fem referència al genoma humà, només els cromosomes 1 i 3 són cromosomes metacèntrics.
- **Submetacèntric:** D'altra banda, els cromosomes també poden ser submetacèntrics (Figura 5 III), com per exemple el 4 i el 12 del genoma humà. Aquest tipus de cromosomes mostren un centròmer lleugerament desplaçat del centre i això provoca que la longitud dels braços no sigui la mateixa.

- Acrocèntric: Tot seguit, ens trobem amb els cromosomes acrocèntrics (Figura 5 II), que mostren un gran desplaçament del centròmer causant una gran desigualtat de la longitud dels braços p i q. Per exemple, els cromosomes acrocèntrics del genoma humà són el 13, el 15, el 21 i el 22.
- Telocèntrics: Per últim, els cromosomes telocèntrics (Figura 5 I) són el tipus que mostra el centròmer completament desplaçat del centre, per tant, aquest se situa en un dels extrems del cromosoma. A més, podem considerar aquest tipus de cromosoma especial perquè els humans no en posseïm cap, tot i que hi ha altres espècies que sí.

Per últim, però no menys important, tenim els telòmers, que són unes seqüències de nucleòtids que es repeteixen consecutivament situades als extrems dels cromosomes de la majoria de cèl·lules eucariotes. Una característica important dels telòmers és que, durant la divisió cel·lular, no poden ser duplicats pels diversos enzims que hi intervenen i això causa que els cromosomes vagin perdent poc a poc els telòmers, per tant, la informació genètica que aquests aporten. Tot i això, la telomerasa és l'enzim que regenera els telòmers després de cada divisió cel·lular durant les etapes embrionàries de l'individu.

1.2.3. Dotació cromosòmica

El nombre de cromosomes és constant a cada espècie. Dins la gran varietat d'espècies existents, trobem que la dotació cromosòmica, és a dir, el nombre de cromosomes, és molt variable. D'altra banda, trobem organismes haploides (n) i diploides ($2n$). Els organismes haploides contenen una sola còpia de cada cromosoma, en canvi, els organismes diploides són aquells que tenen dues còpies de cada cromosoma. En el cas dels organismes amb reproducció sexual contenen cèl·lules dels dos tipus, haploides i diploides. Per exemple, en el cas dels humans, les cèl·lules haploides són les cèl·lules reproductores o gàmetes, en canvi, les cèl·lules somàtiques són diploides. En la reproducció dels organismes sexuals, és a dir, la unió de les cèl·lules reproductores o gàmetes, per tant, cèl·lules n , donarà lloc a un individu $2n$. Aquest nou ésser serà portador de la informació genètica que tenia l'espermatozoide del pare i també la que portava l'òvul de la mare.

Centrant-nos en el genoma humà, conté 23 parells de cromosomes, per tant, els éssers humans tenim un total de 46 cromosomes. Podem dividir els cromosomes en dos grups,

22 parells de cromosomes que són els cromosomes autosòmics i un parell de cromosomes que són els determinants del sexe o heterocromosomes. Així doncs, si el sexe és femení l'individu tindrà dos cromosomes X, en canvi, si el sexe és masculí un cromosoma serà un X i l'altre un Y. Finalment, el terme de cromosomes homòlegs és utilitzat pels organismes $2n$, és a dir, que tenen dos cromosomes de cada tipus, un provinent del pare i l'altre de la mare.

1.2.4. Els gens

Per últim, parlarem dels gens, que són petits fragments de DNA que ens aporten tota la informació necessària per produir les proteïnes, és a dir, cada gen codifica per una o més proteïnes. Una forma d'anomenar el lloc on es localitzen els gens és amb la paraula locus, que és el lloc concret d'un cromosoma on se situa un gen. A part, s'ha determinat que

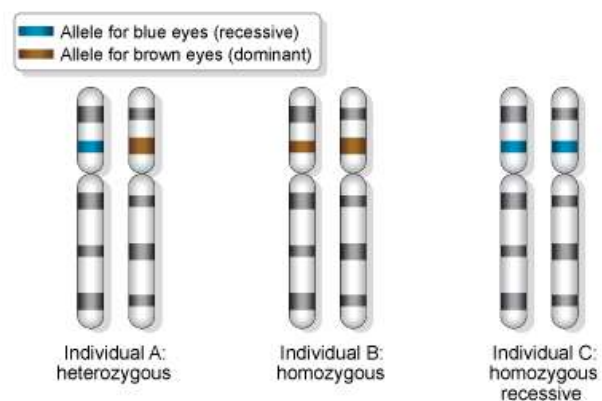


Figura 6: Els *individus A i B* tenen els ulls de color marró, en canvi, l'*individua C* té els ulls de color blau. (Font: BBC)

tenim al voltant de 30.000 gens. Cada gen pot tenir diferents formes, que anomenem al·lels. D'altra banda, trobem que els al·lels, com bé hem dit, són les formes possibles que un gen pot tenir i aquests poden ser recessius o dominants. Els al·lels recessius són aquells que, perquè es desenvolupin, han d'estar presents en els dos cromosomes homòlegs. En canvi, els al·lels dominants només necessiten estar presents com a mínim a un al·lel per arribar a desenvolupar-se. Per exemple, el gen pel color dels ulls té dos al·lels, un pels ulls de color blau i un pels ulls de color marró. En aquest cas, els ulls de color blau és recessiu i els ulls de color marró és l'al·lel dominant, per tant, si en un dels cromosomes homòlegs és present l'al·lel pels ulls de color marró, aquell individu presentarà els ulls marrons. (Figura 6).

1.3. El cicle cel·lular

El cicle cel·lular agrupa les diverses fases que la cèl·lula ha de superar per poder arribar a la divisió cel·lular. A més, la cèl·lula està en interfase la major part de la seva vida, que és la etapa en què creix, realitza la seva funció i es prepara per la divisió cel·lular. La interfase es divideix en quatre etapes, que són les següents (Figura 7).

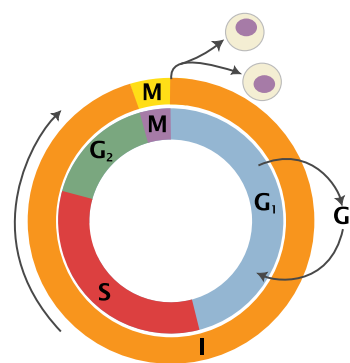


Figura 7: Representació esquemàtica del cicle cel·lular.

(Font: Wikipedia, 2018c)

- Fase G_1

Durant la fase G_1 la cèl·lula creix, per tant, augmenta el seu volum i capacitat, sintetitza diversos orgànuls i es prepara

per les següents fases. Dins d'aquesta mateixa fase, ens trobem que la cèl·lula entra en fase G_0 . La fase G_0 és una etapa en què la cèl·lula es dedica a realitzar la seva funció, és a dir, un cop ha crescut ja està preparada per funcionar. Per exemple, si és una cèl·lula muscular, durant la fase G_0 formarà part del teixit muscular i la seva funció serà contraure's. No totes les cèl·lules estan el mateix temps en G_0 , per exemple, en el cas de les neurones, aquestes es passen tota la vida realitzant la seva funció i en cap moment es divideixen. Per tant, la fase G_0 no és regular en totes les cèl·lules, ja que, trobem molts tipus amb funcions molt diferents. Un cop la cèl·lula retorna a la fase G_1 , aquesta assolirà el punt de no retorn (punt R) i, seguidament, passa a la següent fase que consisteix en la preparació per la divisió cel·lular, per tant, aquesta ja no pot tornar enrere.

- Fase S

Aquesta fase és quan la cèl·lula duplica el seu DNA per complet a l'interior del nucli cel·lular. A més, també trobem la duplicació del centrosoma, els quals es dirigiran cadascun d'ells a les diferents cèl·lules filles.

- Fase G_2

La fase G_2 també es considera una etapa de creixement de la cèl·lula, en què aquesta segueix augmentant i produint més orgànuls i proteïnes. Però, sobretot és una etapa durant la qual la cèl·lula es prepara per a la fase M, és a dir, la divisió cel·lular.

1.4. La divisió cel·lular

Hi ha dos tipus de divisió nuclears, la mitosi i la meiosi, les quals tenen funcions i objectius molt diferents:

D'una banda, la mitosi és una etapa del cicle cel·lular en què succeeix la divisió del nucli de les cèl·lules eucariotes, mitjançant la qual obtenim dues cèl·lules filles diploides a partir d'una cèl·lula mare diploide. L'objectiu d'aquest tipus de divisió en els organismes unicel·lulars és la reproducció, en la qual es generen dues cèl·lules idèntiques i per tant clòniques. Però en els organismes pluricel·lulars, com els humans, és el creixement i la reparació i regeneració de teixits.

D'altra banda, la meiosi és un tipus de divisió cel·lular en què, a partir d'una cèl·lula mare diploide s'obtenen quatre cèl·lules filles haploides. En els organismes diploides, aquestes cèl·lules seran els gàmetes, els quals tenen aquesta dotació cromosòmica per mantenir el nombre de cromosomes de cada espècie generació rere generació. A partir d'aquest tipus de divisió cel·lular també assegurem la variabilitat de l'espècie, ja que, tal com s'explica a continuació més detalladament, durant la meiosi succeeix la recombinació genètica.

Un cop acabades les divisions nuclears té lloc la citocinesi. En aquesta fase es dona la divisió del citoplasma.

Hem de tenir en compte que la meiosi és un concepte clau per al meu treball de recerca, per això, a continuació, es realitza una explicació més detallada del concepte i les diferents parts d'aquesta divisió.

1.4.1. La meiosi

La meiosi és el procés de divisió cel·lular que parteix d'una cèl·lula diploide ($2n$) i finalitza amb l'obtenció de quatre cèl·lules haploides (n), que, tal com hem dit anteriorment, tenen la meitat de

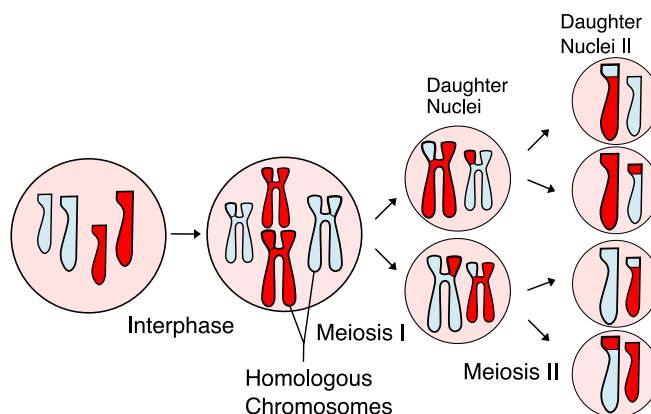


Figura 8: Etapes des de la interfase fins que acaba la meiosi.

(Font: Wikipedia, 2018c)

cromosomes que la cèl·lula mare. Aquest procés de divisió cel·lular es divideix en dues etapes, la meiosi I, en què succeeix la separació dels cromosomes homòlegs, i la meiosi II, que és el procés de separació de les cromàtides germanes.

Les fases de la primera divisió meiòtica i de la segona són semblants; les dues es divideixen en quatre fases, però trobem petits canvis distintius entre elles, anem a veure-ho.

- Meiosi I

D'una banda, la meiosi I o primera divisió meiòtica s'inicia un cop la cèl·lula ha sortit de la interfase. Com hem dit anteriorment, la duplicació del material genètic succeeix *a priori*, concretament, durant la fase S, quan el DNA es duplica i s'obté, d'aquesta manera, una cèl·lula $2x2n$. L'objectiu de la meiosi I és l'obtenció de dues cèl·lules n a partir d'una cèl·lula $2n$.

- Profase I

Comencem per la primera fase i també la més llarga de totes, la profase I. En aquesta fase es produeix la recombinació genètica. Aquest fenomen és el resultat del *crossing-over*, un procés en què els cromosomes homòlegs intercanvien diversos fragments de DNA per generar més variabilitat genètica en les generacions posteriors. En aquest moment, la cèl·lula es prepara per a la divisió nuclear, per tant, el nuclèol i l'embolcall nuclear desapareixen. En aquesta fase, els diplosomes es dirigiran cap a pols contraris de la cèl·lula i, un cop hagin migrat, el fus acromàtic començarà a formar-se perquè tots els cromosomes homòlegs units s'adhereixen a les fibres del fus acromàtic.

- Metafase I

Totes les fases van enllaçades, per tant, procedim amb la disposició dels cromosomes homòlegs al pla equatorial de la cèl·lula. El fus acromàtic s'uneix en els cinetocors i orienta cadascun dels cromosomes homòlegs a un pol de la cèl·lula.

- Anafase I

Tot seguit, durant l'anafase els cromosomes homòlegs se separen, sense separar les cromàtides germanes, i cadascun es dirigeix a un pol oposat de la cèl·lula.

○ Telofase I

La telofase és l'última fase de la divisió nuclear, per tant, s'inicia un cop les dues dotacions cromosòmiques han format dues masses als pols oposats de la cèl·lula. Tot seguit, aquests dos grups, en els quals el DNA ja comença a descondensar-se, s'envolten d'un embolcall nuclear, per tant, els dos nuclis de les cèl·lules filles es formen. Un cop la formació dels nuclis ha finalitzat, l'interior del nucli es prepara per la formació de la cèl·lula durant les fases posteriors, per tant, els cromosomes es descondensen i els nuclèols es comencen a formar.

● Citocinesi

Finalment, es dona la divisió del citoplasma i es formen les dues cèl·lules filles n a partir de la cèl·lula inicial $2n$.

● Meiosi II

Després de la meiosi I procedim a la meiosi II o segona divisió meiòtica, la qual té com objectiu obtenir quatre cèl·lules n a partir de dues cèl·lules. D'altra banda, un cop la cèl·lula ha superat la meiosi I necessita un període de descans i aquest s'anomena intercinesi. La intercinesi és una fase de repòs per la cèl·lula entre les dues divisions en la qual no hi succeeix la duplicació de DNA, per tant, podem considerar-la una interfase però sense replicació.

Les fases que es donen en aquesta segona divisió meiòtica són les mateixes que la meiosi I amb les diferències següents:

- Durant la profase II, com que en la telofase I el DNA s'ha descondensat, aquest torna a condensar-se i dona lloc als cromosomes.
- En aquesta mateixa fase, l'embolcall nuclear desapareix fragmentant-se en forma de vesícules.
- Per finalitzar la primera fase, els centrosomes, ja duplicats durant la intercinesi, es dirigeixen cap als pols oposats per formar el fus acromàtic. Seguidament, les cromàtides germanes se separen i s'uneixen als microtúbuls del fus acromàtic a partir del cinetocor.
- En la metafase II, els cromosomes, només formats per una cromàtide, es condensen al màxim i tots se situen al centre de la cèl·lula.

- L'anafase II comença quan les cromàtides germanes se separen i es dirigeixen cap a pols oposats de la cèl·lula. A més, són presents els microtúbuls no cinetocòrics, que són els que allarguen la cèl·lula.
- Podem dir que la telofase II és exactament igual que la telofase I, ja que, trobem que els cromosomes arriben als pols de la cèl·lula i aquests es descondensen. Mentrestant, els dos embolcalls nuclears comencen a formar-se al voltant de les dues masses de DNA.
- Finalment, la mitosi II es tanca amb una altra citocinesi. Aquesta fase, a diferència de la citocinesi en la mitosi I, parteix de dues cèl·lules diploides i finalitza amb quatre cèl·lules haploides. A més, les quatre cèl·lules resultants són úniques gràcies al crossing-over i també perquè els cromosomes provenen de dos progenitors i s'han repartit entre les quatre de forma aleatòria.

2. Alteracions genètiques

El DNA, tot i ser molt estable i transmès de generació en generació, pot ser mutat. Aquestes mutacions són alteracions que succeeixen a l'atzar. En alguns casos no afecten l'organisme, aquestes alteracions les anomenem neutres. També trobem situacions en què les alteracions genètiques influeixen en l'individu i poden arribar a causar danys molt greus o, fins i tot, ser letals; en aquest cas, parlem de mutacions amb afectació negativa. D'altra banda, encara que una mutació pugui ser negativa per un individu, enriqueixen i poden ser positives per les espècies, ja que aporten característiques diferents a cadascun dels individus i això ajuda el fet que en la descendència hi hagi molta variabilitat genètica i facilitin l'adaptació. Per tant, les alteracions genètiques tenen un paper important en la selecció natural i gràcies a ella les espècies que habiten la Terra evolucionen constantment.

Tot seguit, si volem classificar les alteracions genètiques, podem fer-ho segons l'origen de les mutacions, segons la cèl·lula que es veu afectada i segons el material genètic afectat.

- Alteracions segons l'origen de les mutacions

Doncs bé, d'una banda tenim les mutacions naturals, que són alteracions completament espontànies, i de l'altra banda les mutacions induïdes, en el cas que siguin causades per agents mutàgens, com ara substàncies químiques o radiacions.

- Alteracions segons la cèl·lula que es veu afectada

En primer lloc, ens trobem amb les mutacions somàtiques, que, com bé diu el nom, afecten les cèl·lules somàtiques d'un organisme. Així doncs, només l'individu que ha patit la mutació es veurà afectat ja que no la passarà a la descendència i per tant, no són mutacions importants per l'evolució. En segon lloc, tenim les mutacions germinals, que les contenen les cèl·lules reproductives d'un organisme, per tant, aquest tipus d'alteracions seran transmeses de generació en generació i intervindran en l'evolució.

- Alteracions segons el material genètic afectat

Principalment, trobem tres subgrups dins aquest tipus d'alteracions (genòmiques, cromosòmiques i gèniques). Com que la distinció d'aquests tipus d'alteracions és important pel treball a continuació s'explicaran amb més detall.

2.1. Mutacions genòmiques

En primer lloc, tenim les mutacions genòmiques, que són aquelles en què el nombre de cromosomes de la cèl·lula es veu afectat. Per exemple, la síndrome de Down és una mutació genòmica perquè trobem tres cromosomes 21, és a dir, una trisomia del cromosoma 21 quan en una situació normal només hi ha 2 cromosomes 21. Aquest tipus de mutacions són a causa d'una mala segregació del nombre de cromosomes, generalment en la meiosi, que provoca una alteració en la dotació cromosòmica de la cèl·lula filla. En aquest cas, podem trobar-nos amb dos tipus d'alteracions genòmiques, l'aneuploïdia i l'euploïdia.

D'una banda, trobem que l'aneuploïdia és l'alteració del nombre de cromosomes comú d'una espècie. Per exemple, en el cas dels humans, és l'alteració del nombre de un o més parells de cromosomes dels 23 que tenim en total (Taula 1).

	Nom de la síndrome	Mutació	Explicació
Autosomes	Síndrome d'Edwards	Trisomia del cromosoma 18	Un exemplar de més, en aquests casos els 18, 21, Y i X.
	Síndrome de Down	Trisomia del cromosoma 21	
Heterocromosomes	Síndrome de Klinefelter	Trisomia XXY	
	Síndrome del superhome	Trisomia XYY	
	Síndrome de la superdona	Trisomia XXX	
	Síndrome de Turner	Monosomia del cromosoma X	Un exemplar de menys, en aquest cas manca del cromosoma Y.

Taula 1: Classificació de cinc síndromes causades per aneuploïdies.

D'altra banda, parlarem sobre l'euploïdia, un tipus de mutació genòmica que afecten el nombre normal de tota la dotació cromosòmica de la cèl·lula. En aquest cas, podem classificar les euploïdies en dos subgrups segons el nombre de dotacions cromosòmiques: poliploïdies i monoploïdies. Tenint en compte que el nombre normal de cromosomes en una espècie diploide seria dues còpies de cada cromosoma, en les poliploïdies trobaríem que augmentaria aquesta dotació (obtenint individus triploïdes ($3n$) o quatriplòides ($4n$)); i en les monoploïdies individus que només tindrien una còpia de cada cromosoma.

2.2. Mutacions cromosòmiques

D'altra banda, parlem de mutacions cromosòmiques quan ens referim a alteracions que provoquen canvis en l'estructura de la seqüència del genoma, és a dir, en els cromosomes.

De mutacions cromosòmiques en trobem de molts tipus. Per aquesta raó les classificarem en els grups següents:

- **Delecions:** Una delecio és la pèrdua d'una part del genoma.
- **Duplicacions:** La duplicació és quan una part del DNA es duplica, per tant, es caracteritza per un guany de material genètic.
- **Inversions:** Una inversió succeeix quan un segment d'un cromosoma es trenca i aquest mateix es col·loca al mateix lloc però en sentit invers. Podem trobar-ne de dos tipus: les pericèntriques, anomenades així aquelles regions afectades que inclouen el centròmer; i les paracèntriques que són aquelles regions afectades que no inclouen el centròmer.
- **Insercions:** Una inserció succeeix quan un fragment s'intercala en un cromosoma. Segons on s'intercala podem trobar insercions intercromosòmiques (quan s'insereix una regió d'un cromosoma a un altre) i intracromosòmiques (quan el fragment s'insereix en un lloc diferent del mateix cromosoma).
- **Translocacions recíproques:** Una translocació recíproca és un intercanvi de material genètic recíproc, és a dir, dos cromosomes sofreixen un trencament d'un fragment i s'intercanvien aquest material.
- **Translocacions robertsonianes:** La translocació robertsoniana és a causa d'una fusió o unió pel centròmer entre dos cromosomes acrocèntrics. Podem distingir-ne dos tipus: les homòlogues, que són aquelles en què els dos cromosomes afectats són el mateix parell, i heteròlogues, que són els casos en què els dos cromosomes formen part de diferents parells.

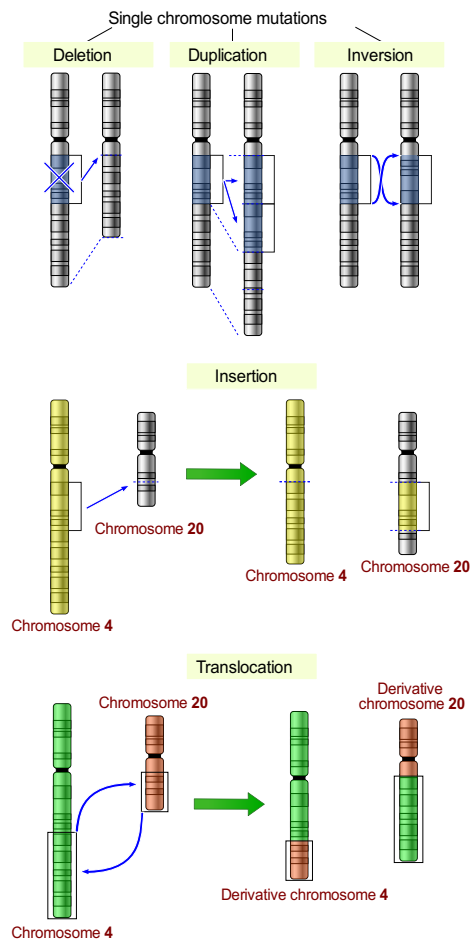


Figura 9: Les cinc principals alteracions cromosòmiques.
(Font: Wikipedia, 2018d)

- **Reorganitzacions complexes:** Una reorganització complexa és aquella anomalia cromosòmica en què hi intervenen tres o més cromosomes i en què hi ha diferents traspassos de DNA.

Les reorganitzacions cromosòmiques són anomalies estructurals dels cromosomes, és a dir, el material genètic es parteix i es desplaça i llavors aquest s'uneix incorrectament a altres fragments de DNA. Però les reorganitzacions no sempre són perjudicials per a l'individu. A causa d'això, trobem dos tipus de reorganitzacions genètiques: les equilibrades i les desequilibrades.

- **Reorganitzacions equilibrades:** Són aquelles que tenen tot el conjunt cromosòmic complet, és a dir, no es guanya ni es perd material genètic. Per aquesta raó l'organisme pot realitzar totes les funcions vitals, ja que tot el material genètic es conserva i es manté en perfecte estat.

Tot i això, les reorganitzacions equilibrades també poden ser perilloses, ja que podem trobar-nos que el DNA està mal distribuït però no danyat. En aquests casos, l'individu no es veurà afectat, però si aquest decideix reproduir-se, pot ser que la descendència es vegi greument afectada.

Per exemple, tenim un pacient que té una translocació recíproca entre els cromosomes 13 i 15, però cap fragment del DNA involucrat es veu afectat. Si aquest pacient té descendència en un altre individu, en aquest cas completament normal, l'individu que es formarà haurà d'heretar el cromosoma 13 i el 15 involucrats en la translocació. Aquest fet ha de ser així perquè, en el cas que l'individu heretés només el cromosoma 13 i no el 15 involucrat, el fragment del cromosoma 13 que s'ha desplaçat al cromosoma 15 es perdria i l'individu mancaria de material genètic.

- **Reorganitzacions desequilibrades:** Són les que hi ha un desequilibri cromosòmic, per tant, hi ha una pèrdua o guany de material genètic. Aquest tipus de reorganitzacions poden causar danys a l'individu, ja que és el seu material el que ha patit canvis, i també a la seva descendència, si aquesta hereta part del material mutat.

2.3. Mutacions gèniques

Per últim, ens trobem amb les mutacions gèniques, que són petites alteracions d'un o més nucleòtids d'un gen, és a dir, substitucions o canvis de bases de la seqüència de DNA. Aquest tipus d'alteracions també podem anomenar-les mutacions puntuals, ja que es localitzen en una zona molt concreta de la seqüència de nucleòtids. Per exemple, l'albinisme és a causa d'una mutació gènica en el genoma de l'individu. Aquesta alteració impedeix que un enzim pugui sintetitzar la melanina, una proteïna, per tant, els individus són incapaçs de sintetitzar la proteïna.

3. La síndrome d'Angelman

3.1. Descripció

La Síndrome d'Angelman (AS) és un trastorn neurogenètic caracteritzat per trets dismòrfics, i un retard mental elevat. Aquesta síndrome és causada per una mutació en el cromosoma 15 matern, ja que si la mutació es trobés en el cromosoma patern, parlariem de la síndrome de Prader-Willi. És a dir, el genotip, que és la dotació de gens que cada espècie presenta, es veu afectat de diferent manera si l'alteració es troba en el cromosoma femení o masculí, provoca que el fenotip, que és l'expressió del genotip, sigui diferent en funció del cromosoma afectat. És per aquest motiu que estan classificades com a dues malalties diferents, el fenotip és diferent mentre que el genotip només varia si afecta el cromosoma 15 matern o patern.

Concretament, la síndrome és causada per la pèrdua de certs gens de la regió 15q11-q13, la qual pot ser conseqüència de diferents fets com delecions, disomies monoparentals i/o defectes en l'*imprinting*, que s'explicaran posteriorment.

L'AS afecta el cervell de l'individu i li provoca diverses dificultats a l'hora d'aprendre i problemes en les activitats motrius. El pronòstic més comú és mostrar un retard mental, juntament amb dificultat o impossibilitat de parlar, obesitat, dificultats en moure's, trets facials característics i episodis d'insomni.

3.2. Incidència

L'AS és una síndrome molt poc comuna entre la població, ja que només 1 de 15.000 persones se'n veuen afectades, aproximadament. Durant 8 anys, Suècia i Dinamarca van estudiar 45.000 naixements i van obtenir resultats molt semblants. Suècia va exposar una prevalença d'1 de cada 12.000 (Steffenburg et al, 1996) i Dinamarca va determinar-ne una d'1 de cada 10.000 (Petersen et al, 1995). Hem de tenir en compte que la prevalença és l'estudi d'una població reduïda en un cert període, per tant, els estudis no determinen la incidència mundial. A més a més, Buckley va realitzar un estudi relacionant la prevalença d'AS amb individus que patien un retard en desenvolupar-se, va comparar les dades amb la població de Washington i va obtenir una xifra més elevada, ja que el seu resultat va ser d'1 de cada 20.000 individus (Buckley et al, 1998). Després de realitzar els estudis anteriors i molts altres es va poder determinar que la prevalença entre nens i adults és d'1 de cada 10.000 i 1 de cada 20.000, respectivament. Per aquest motiu els experts en la síndrome utilitzen la xifra d'1 individu de cada 15.000.

3.3. Cromosoma 15, gens afectats i imprinting

L'AS és una malaltia causada per l'alteració o absència de la regió 15q11-q13 o part d'aquesta. Concretament, aquesta regió se situa al braç "q" del cromosoma 15 que aproximadament conté 105 milions de parells de bases i uns 900 gens. En aquesta regió 15q11-q13 hi trobem el gen *UBE3A*. L'alteració o eliminació d'aquest gen és el que causa l'AS. L'*UBE3A* és un gen que ens dona la informació per produir la proteïna ubiquitinalligasa (E6AP), que és l'enzim que s'encarrega de degradar altres proteïnes. La seva funció és unir a les proteïnes que s'han de degradar una molècula anomenada ubiquitina. Llavors, els proteosomes, uns grans complexos proteics, localitzen aquestes proteïnes i les digereixen. Així doncs, la degradació de proteïnes a l'interior de les cèl·lules és un procés que es dedica a eliminar proteïnes que han patit danys o que ja no són necessàries per la cèl·lula. (Genetics Home Reference – NIH, 2018)

D'altra banda, la regió on se situa aquest gen (regió 15q11-q13) és un dels fragments estudiats del DNA involucrats en l'*imprinting*. L'*imprinting* és un fenomen genètic causant de l'expressió d'un dels dos al·lels, bé sigui en el patern o en el matern, i això comporta que una de les dues còpies del gen estigui silenciada. En la majoria de casos,

s'expressen les dues còpies de cada gen, una que prové del pare i una altre de la mare, però podem trobar-nos amb casos concrets en què només una de les dues còpies del gen s'expressa i l'*imprinting* n'és el causant. Per tal que aquest fenomen tingui lloc hi ha uns mecanismes o centres de control que s'encarreguen de donar les ordres per silenciar aquests gens, anomenats *imprinting centres* (IC). Com bé hem dit, els IC són els responsables de regular l'expressió gènica de molts gens i se situen a diverses regions de tot el genoma. Per exemple, la metilació del DNA, l'addició de grups metil a alguns nucleòtids que componen el gen que es vol silenciar, és un dels processos més comuns implicats en l'*imprinting*.

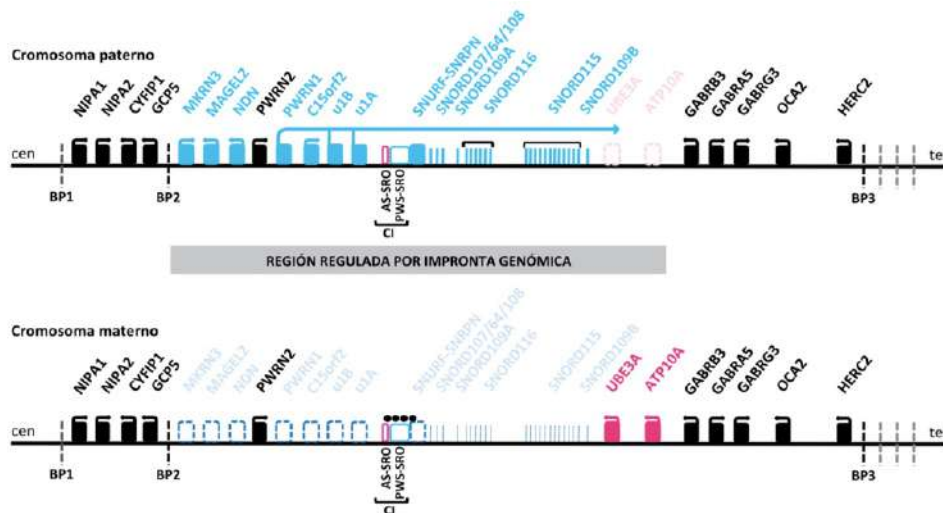


Figura 10: Funcionament normal de l'*imprinting* de la regió 15q11-q13. Els gens repressors són de color blau activats i quan estan desactivats de color gris, els gens de color rosa són els que s'expressen exclusivament en l'al·lel matern i els puntets sobre l'IC signifiquen que aquella zona està metilada.

(Font: Lapunzina, P. et al, 2015)

Com hem dit anteriorment, en el cas de l'AS, el gen que està involucrat en la malaltia és l'*UBE3A*. Aquest gen s'expressa en els dos al·lells en tot el cos humà, però en el cervell i el cerebel la regulació de l'expressió és diferent, ja que només s'expressa l'*UBE3A* l'al·lel matern; tot això si l'individu és completament normal.

Tal com s'observa a la Figura 10, el mecanisme per l'expressió correcta del gen *UBE3A* (color rosa) comença amb l'IC. Depenent de si aquesta regió reguladora està metilada (al·lel matern amb puntets sobre l'IC) o no (al·lel patern sense *imprinting*) l'expressió serà diferent. Doncs bé, si l'IC no està metilat, els gens que regulen l'expressió del gen *UBE3A* (color blau) s'expressaran, i realitzaran la seva funció que és inhibir l'*UBE3A* (cromosoma patern). Per tant, l'al·lel del cromosoma patern estarà silenciàt. D'altra

banda, si l'IC està metilat, tota la zona on hi ha els gens repressors de l'*UBE3A* es veurà silenciada, per tant, el gen *UBE3A* podrà expressar-se (cromosoma matern).

En els casos d'AS, aquesta regió sotmesa a l'*imprinting* es troba alterada (ja sigui per deleció, UPD, alteració de la metilació, etc.) i això comporta que no s'expressi el gen *UBE3A* de l'al·lel matern. Així doncs, cap dels dos al·lels expressarà el gen i l'AS es manifestarà a causa de la absència d'expressió del gen.

3.4. Causes

Hi ha diverses causes que provoquen la síndrome d'Angelman en individus, però totes elles es basen en l'afectació dels gens situats en la regió 15q11-q13. (Figura CAUSES)

- **Deleció de la regió 15q11-q13 d'origen matern:** El primer cas, i el més comú, és

la pèrdua d'un fragment de la regió 15q11-q13 que conté gens de l'AS, per tant, la pèrdua d'una part del cromosoma 15 matern. Així doncs, només ens quedarà la còpia del gen del cromosoma patern. Però, llavors podem qüestionar-nos per què

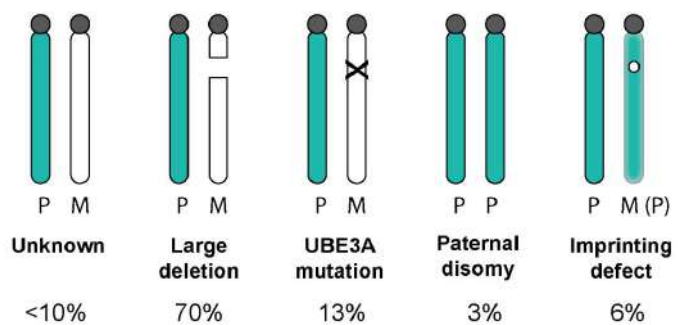


Figura 11: Representació de les cinc causes principals de l'AS i els seus percentatges estimats. (Font: Williams, C., 2018)

apareix l'AS en casos d'una deleció en el 15 matern. Doncs bé, aquest fet s'explica a partir de l'*imprinting* (punt 4.5). Si procedim, podem entendre que, tot i tenir una altra còpia del pare, com que aquesta està silenciada en el cervell i el cerebel l'individu es veurà afectat per l'AS, ja que els gens d'aquesta no s'expressaran, d'entre els quals l'*UBE3A*, i sense aquests l'organisme no podrà realitzar un seguit de funcions cel·lulars. La incidència de les delecions ronda entre el 70 i 75% dels casos, per tant, aquestes alteracions genètiques engloben la majoria de casos d'Angelman.

- **Reorganització cromosòmica:** En segon lloc, les reorganitzacions són una altra causa de l'AS, així doncs, parlarem de translocacions o d'inversions, majoritàriament. Per tant, les reorganitzacions estructurals poden arribar a danyar els gens, en aquest cas l'*UBE3A*, causant així la inactivació d'aquests. Finalment, podem dir que aquesta causa només provoca un 1%, com a màxim de tots els casos d'AS, per tant, podem deduir que és molt poc comú i només en una gran minoria de casos podem detectar reorganitzacions cromosòmiques. Com bé hem explicat a l'apartat 2.2, si la reorganització és desequilibrada es veurà afectat el mateix individu, en canvi, si és equilibrada és la descendència qui podrà veure's afectada.
- **Mutació del gen *UBE3A*:** Com hem vist al punt 4.5., l'afectació del gen *UBE3A* matern deriva a l'AS, per tant, una de les causes és la seva mutació.
El gen *UBE3A* pot veure's mutat per molts factors, per tant, sempre que el gen es vegi afectat de manera greu, aquest no permetrà que l'individu realitzi les funcions que el mateix proporciona i regula.
La mutació del gen *UBE3A* pot ser una causa força comuna, ja que, entre un 10 i un 15% de les persones que es veuen afectades per l'AS, aproximadament, és per aquesta causa.
- **Disomia uniparental de la regió 15q11-q13 d'origen patern:** En un cas normal, els individus hereten dues còpies de cada cromosoma, una materna i una altra paterna. Però, què succeeix si les dues còpies que s'hereten provenen només d'un dels dos progenitors? Aquest fet és el que s'anomena disomia uniparental (UPD). Així doncs, si ens centrem en l'AS, una altra causa és la UPD paterna. Bé, perquè ens trobem amb un AS diem que la UPD ha de ser paterna perquè, com bé sabem, el cromosoma 15 matern és l'únic que conté el gen *UBE3A* que s'expressarà en algunes regions del cervell i del cerebel. Per tant, si un individu té dues còpies del cromosoma 15 que provenen del pare, els dos al·lels estaran silenciats, el gen *UBE3A* no s'expressarà i l'individu es veurà afectat per l'AS. Aquesta causa ocupa entre un 3 i un 5% dels casos d'AS.
- **Alteració de l'imprinting:** En últim lloc, ens trobem amb l'alteració de l'imprinting, una causa que el cos interpreta idènticament a l'anterior. Doncs bé, una alteració en la *imprinting* succeeix quan la marca de l'imprinting no es borra en els gàmetes dels progenitors, per tant, aquest error afectarà l'individu que es formi a partir de les cèl·lules reproductores alterades. Centrant-nos en l'imprinting, explicarem s'ha de transmetre correctament de generació en generació i quan

succeeix aquesta alteració. Bé, tots els individus han de suprimir l'*imprinting* dels seus progenitors i escriure-hi la seva, i aquest fet només succeeix en els gàmetes. Si ho expliquem a partir de l'AS ens basarem en el cas d'una dona completament normal amb dos cromosomes 15, un patern i l'altre matern, cadascun amb l'*imprinting* procedent dels pares, menys en els gàmetes. En les cèl·lules reproductores la dona hi tindrà només 23 cromosomes, fet completament normal, per tant, només hi trobarem un dels dos cromosomes 15, i això què vol dir? Doncs bé, aquest cromosoma 15 que trobarem als seus òvuls haurà de contenir un senyal que depèn del sexe, per tant, el senyal podrà ser matern, si és una dona, i paterna, si l'individu és un home. Com que, en aquest cas, parlem d'una dona, en els seus gàmetes s'haurà d'eliminar l'*imprinting* que prové del pare, és a dir, la del sexe contrari. Llavors, la dona produirà tots els òvuls, o cèl·lules reproductores, amb un *imprinting* igual que farà referència al seu sexe, en aquest cas femení. Si tornem a l'alteració de l'*imprinting*, ara que ja sabem tota la informació necessària, aquesta es produirà quan hi hagi un error a l'hora de determinar l'*imprinting* segons el sexe, per tant, com que només tenim dos sexes, home o dona, si hi ha un error en aquest moment la dona produirà òvuls amb l'*imprinting* masculí. Així doncs, com que a les zones del cervell i el cerebel només trobem el gen *UBE3A* expressat al cromosoma 15 matern, a causa de l'*imprinting*, si els senyals pel cromosoma 15 matern són paterns, l'expressió serà completament diferent i en el cas de l'AS l'*UBE3A* no s'expressarà, és a dir, estarà silenciada a causa del senyal patern. Finalment, trobem que entre el 3 i el 6% dels casos d'AS són a causa d'una alteració en el centre d'*imprinting*.

- **Idiopàtic:** En últim lloc, com un fet completament normal, un 10% dels casos se'n desconeix la causa. Això vol dir que, tot i haver realitzat totes les proves possibles a un individu, no apareix cap causa de les anteriors i se segueix estudiant l'AS, entre moltes altres síndromes, per aconseguir saber les causes que provoca en aquests individus. Aproximadament, un 10% dels casos són de causa desconeguda i comparant-ho amb les altres causes el tant per cent d'aquesta és bastant elevat.

3.5. Conseqüències

L'AS, com bé hem dit anteriorment, és una malaltia que afecta principalment el desenvolupament neurològic, per tant, provoca que l'individu que es veu afectat per la síndrome mostri un seguit de característiques concretes. Tot i això, hem de tenir en compte que per realitzar un diagnòstic clínic no cal que l'individu compleixi totes les característiques pròpies de l'AS, però sí les més comunes o principals.

3.5.1. Característiques físiques i psíquiques principals

Primer de tot, parlarem de les característiques físiques i psíquiques més comunes que manifesten els individus amb l'AS.

Al principi de tot, quan l'individu és un nadó, és poc probable observar qualsevol indicatiu de l'AS, ja que els nadons fins als sis mesos tenen un fenotip normal en la majoria dels casos. Normalment, no mostren defectes en el naixement ni en la circumferència del cap. Si anem avançant, majoritàriament, podem veure els primers retards quan el nadó té més de sis mesos d'edat, ja que, quan els nadons amb AS tenen entre sis i dotze mesos és quan comencen a mostrar retards en el seu desenvolupament, normalment classificats com a greus. Tot i això, no es pot diagnosticar clínicament una AS a un nadó d'entre sis i dotze mesos, ja que no es pot tenir la informació necessària de l'individu en tan pocs mesos d'edat. Tot seguit, quan el nadó ja ha superat els dotze mesos d'edat, és quan podem establir certes característiques pròpies de l'AS. Tot i que els nens que ja tenen més d'un any poden mostrar trets característics de l'AS, el diagnòstic clínic normalment es realitza quan les característiques són més evidents. Els nens que es veuen afectats per l'AS mostren trets completament evidents en edats de tres a sis anys. Les característiques principals són la discapacitat de la parla, tot i que, depenent del cas, ens podem trobar amb un mínim ús de la parla o amb individus sense parla. També podem relacionar la parla amb l'ús de sons, ja que, com que l'ús de les paraules no és freqüent en persones afectades per l'AS, normalment utilitzen sons per expressar el que volen o senten. Un altre tret característic de l'AS és el trastorn de l'equilibri i del moviment, normalment l'atàxia, que és un símptoma que provoca descoordinació en els moviments que realitza l'individu, és molt evident en caminar o desplaçar-se. A més, les persones que es veuen

afectades per l'AS normalment pateixen tremolors en els membres i solen aletejar els braços i assenyalar el que volen o desitgen amb les mans.

Si ens centrem en els trets psíquics, els més comuns són riures i somriures freqüents. També es mostren fàcilment excitables i, normalment, amb una personalitat feliç i alegre, creant així un ambient poc tens i còmode vagin allà on vagin. Un tret important de l'AS és la hiperactivitat o hipermotricitat amb falta d'atenció, ja que és una conducta molt comuna en persones que es veuen afectades per aquesta síndrome. La hiperactivitat és una conducta que nens i adults amb AS adopten en moltes ocasions, normalment mostren moviments constants amb les mans, els braços i, fins i tot, a l'hora de desplaçar-se. Amb l'ajuda d'altres persones que els cuidin i controlin, s'evita que es facin mal a ells mateixos a causa dels moviments descontrolats que puguin arribar a realitzar. D'altra banda, la falta d'atenció que aquesta conducta comporta pot influir en les relacions socials de l'individu, ja que, si el període d'atenció cap a un fet és molt curt, la persona amb l'AS no arribarà a captar el que els altres individus volen transmetre. També pot resultar difícil l'aprenentatge en casos com l'AS, però amb l'ajuda de programes per a persones amb aquesta conducta és fàcil solucionar la falta d'atenció a l'hora d'aprendre o entretenir-se. Així doncs, podem dir que la hiperactivitat és una conducta que, a mesura que l'individu es fa gran, sol disminuir. Tot i això, no es descarta l'ús de sedants o medicaments per ajudar a calmar els individus que es veuen afectats per l'AS en situacions extremes.

3.5.2. Característiques comunes en més d'un 80% dels casos

En segon lloc, ens trobem amb els trets característics que no es troben en tots els individus amb AS, però sí que afecten el 80% o més dels casos d'AS.

Primer de tot, la característica més important és la microcefàlia, resultat d'un creixement desproporcionat de la circumferència cranial a partir dels dos anys de vida. Els individus que es veuen afectats per la microcefàlia mostren un cap més petit del normal, i a més un nas curt i aplanat, les obertures oculars són molt petites, el llavi superior és molt prim, el solc nasolabial sol ser llis i, per últim, les persones amb microcefàlia solen mostrar un perfil molt pla.

D'altra banda, les convulsions són molt típiques fins l'edat dels tres anys i aquestes poden ser de qualsevol tipus, és a dir, tant poden ser generalitzades, les quals afecten les dues parts del cervell, com focals, que afecten només una zona concreta del cervell. En molts casos d'individus amb l'AS que pateixen convulsions, es realitzen electroencefalogrames (EEG) per tal de mesurar l'activitat elèctrica del cervell. Els EEG són exploracions neurofisiològiques que es basen a registrar l'activitat elèctrica del cervell en condicions concretes, com per exemple durant el son o en estat de repòs. De totes maneres, trobem que alguns nens amb l'AS poden mostrar EEG anormals, quan estan completament controlats per clínics, ja sigui amb medicaments, dietes i altres mètodes, o quan no pateixen episodis de convulsions. En els casos que mostren episodis de convulsions, se solen receptar medicaments anticonvulsius per controlar aquests episodis.

3.5.3. Característiques comunes en menys d'un 80% dels casos

En últim lloc, trobem els trets característics de l'AS que es troben en menys del 80% dels individus que es veuen afectats per aquesta. Podem detectar casos d'estrabisme, que és la desviació dels ulls, és a dir, la descoordinació dels músculs oculars. També ens trobem amb individus amb l'AS amb problemes a l'hora d'ingerir, a causa d'un enfonsament de la llengua, donant lloc a trastorns a l'hora d'empassar o succionar. A més, els infants afectats per l'AS, normalment tenen problemes amb l'alimentació.

D'altra banda, si parlem de conductes o comportaments, ens trobem amb una tendència constant a mastegar o mossegar qualsevol cosa. A més, aquestes persones solen tenir problemes a l'hora de dormir, normalment pateixen insomni i una disminució de la necessitat de son. També ens podem trobar casos amb hipersensibilitat a la calor i atracció, i fins i tot fascinació, per l'aigua. En últim lloc, ens trobem que el baveig és freqüent i, en molts casos, tendeixen a col·locar la llengua fora.

3.5.4. Característiques menys freqüents

Finalment, si passem a les característiques físiques menys comunes, sabem que aproximadament un 40% dels casos, majoritàriament dones, mostren escoliosi. L'escoliosi és un trastorn en la columna vertebral, és a dir, una deformació de les vèrtebres i les costelles, a part dels discs i els lligaments, que deriva a una curvatura anormal de la

columna vertebral. Per últim, també trobem casos que manifesten mandíbules prominents i un aixafament del cap a la part posterior.

4. Diagnòstic genètic de les malalties cromosòmiques

A continuació es detallen les diferents proves per poder diagnosticar genèticament les malalties cromosòmiques. Una vegada explicades es prosseguirà a explicar com es realitza la diagnosi dels pacients afectats per AS.

4.1. Cariotip

El cariotip convencional o anàlisi cromosòmic és una tècnica que es realitza a partir de la sang del pacient i és utilitzada per detectar mutacions cromosòmiques. És un mètode a partir del qual podem observar tots els cromosomes d'un individu ordenats en un pla (Figura X).

D'aquesta manera analitzem i determinem les mutacions que podem veure. Tot i ser un mètode freqüentment utilitzat, no sempre ens pot resultar útil perquè la resolució és molt baixa,

d'entre 6 i 10Mb. És a dir, ens podem trobar que en algunes situacions, les alteracions genètiques són impossibles de visualitzar a través del cariotip, ja que són inferiors a la resolució d'aquest, per aquesta raó utilitzem altres tècniques més efectives o el que s'anomena cariotip d'alta resolució, que té una resolució lleugerament superior al cariotip convencional (de 4 a 8 Mb).



Figura 12: Resultat d'un cariotip convencional.
(Font: Wikipedia, 2018e)

4.2. FISH

Fluorescence in situ hybridization (FISH) és una tècnica diagnòstica utilitzada per examinar el material genètic en les cèl·lules i també té capacitat per localitzar parts

concretes d'alguns gens o gens específics. A més, distintivament de les altres tècniques, per realitzar el FISH no es necessiten cèl·lules que estiguin en constant divisió, per tant, és una prova molt pràctica a l'hora de dur-la a terme. Aquesta prova es realitza amb la sang del pacient, com en els cariotips, però en el cas del FISH no es necessiten cèl·lules *in vivo*, només és necessari que el material que es vol analitzar estigui en bon estat i això vol dir que la realització d'aquestes proves no fa falta que sigui immediata.

El FISH és una prova que es realitza davant una sospita clara, ja que es necessiten sondes específiques de la zona. En el cas que es detecti una alteració, no es pot saber si l'origen és matern o patern, de manera que al final es realitza el diagnòstic conjuntament amb el fenotip que té el pacient. Un cop sabem el parell de cromosomes en el quals ens volem centrar, el que farem és cultivar

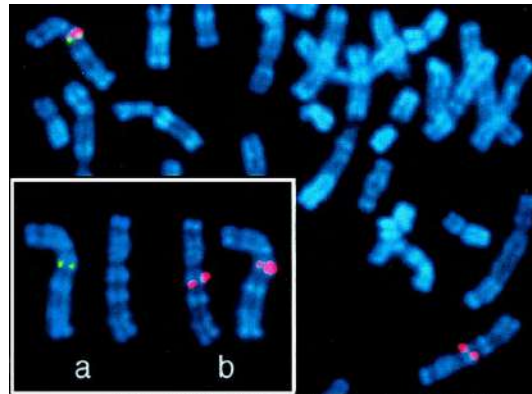


Figura 13: FISH
(Font: Hirota, H. et al, 2013)

cromosomes metafàsics i després aplicar sobre aquests unes sondes que hibridaran la regió d'interès. A més, també s'ha de localitzar una regió d'interès o una zona control per localitzar els dos cromosomes homòlegs en els quals ens hem centrat. Un cop realitzat el procediment anterior, amb un microscopi podrem observar aquesta regió i veure si està alterada en un dels dos cromosomes homòlegs. Com podem veure a la Figura 12, la zona que fa fluorescència de color vermell és la regió b (control) i apareix en els dos cromosomes d'interès. D'altra banda, veiem que la regió a està marcada amb fluorescència verda i és la regió alterada en un dels cromosomes ja que només apareix en un dels dos cromosomes homòlegs.

4.3. Array CGH

Microarray-based comparative genomic hybridization (array CGH) és una tècnica que ens permet determinar si existeix pèrdua o guany de material genètic i, a més, ens dirigeix a la regió desequilibrada (Schena et al, 1995). En l'array CGH, s'hibriden dues mostres en una mateixa array (semblant a un portaobjectes). Partim de dos DNA, el DNA control i el DNA del pacient, marcats amb fluorocroms de diferents colors que s'hibriden sobre

una matriu de seqüències de DNA conegudes. A més, trobem que existeixen dos dissenys de plataformes d'array CGH: en primer lloc tenim les *whole-genome* (genoma complet), que ens permeten detectar a gran resolució variacions en les còpies genètiques (*Copy Number Variations* o CNVs) en tot el genoma, i en segon lloc tenim les dirigides o *targeted* (regions diana), centrades en estudiar regions amb repercussió fenotípica coneguda.

4.4. MS-MLPA

Methylation-Specific MLPA (MS-MLPA) és un mètode semiquantitatiu que estudia la metilació de regions concretes del DNA. Aquest deriva de la tècnica *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA) i combina la detecció del nombre de còpies amb l'enzim de restricció amb sensibilitat a la metilació. Principalment, l'MS-MLPA és utilitzat per detectar alteracions epigenètiques, és a dir, alteracions en l'estructura química del DNA en què els grups metil situats en regions concretes del DNA es veuen alterats o quan les proteïnes histones sofreixen canvis. Els usos més comuns són la detecció de la metilació en l'*imprinting* de síndromes concretes, com l'AS o la PW, i també és utilitzat a l'hora de realitzar l'anàlisi de tumors.

4.5. Estudi de microsatèl·lits

L'estudi de microsatèl·lits, també anomenats Simple Sequence Repeat (SSR) o Short Tandem Repeats (STR), és una tècnica utilitzada per determinar lligaments familiars o per estudiar poblacions. Els microsatèl·lits, STR o SSR són seqüències de DNA de curta longitud, normalment d'1 a 6 parells de bases (pb), repetides consecutivament. Aquests fragments de DNA els trobem tant en cèl·lules procariotes com en eucariotes i, en el cas dels humans, es troben repartits per tot el genoma representant-ne un 3% d'aquest.

4.6. Diagnosi de la síndrome d'Angelman

Com totes les malalties, l'AS té un protocol de diagnòstic concret que s'elabora a partir d'un fenotip i amb la realització d'un diagnòstic clínic, que es basa en el fenotip del pacient. Llavors es procedeix a analitzar el genotip i, gràcies a tota la informació que

aporten tots els estudis i investigacions, podem descobrir a partir del diagnòstic clínic per què es veu afectat el nostre pacient i en quina zona del genoma ens hem de focalitzar.

Les tècniques utilitzades per estudiar el genotip dels pacients són constantment actualitzades i innovades perquè els experts puguin donar diagnòstics complets als pacients i a les persones afectades per aquest tipus de malalties.

Doncs bé, hem dit que el primer que ha de fer el professional és realitzar un diagnòstic clínic del pacient per relacionar semblances amb la multitud de síndromes existents. Un cop el clínic ha superat aquest procés, comencen a aparèixer sospites que, en aquest cas, el pacient es pot veure afectat per l'AS, ja que manifesta les característiques típiques d'aquesta síndrome. D'una banda, podem realitzar un cariotip i una array CGH per saber si es tracta d'una reorganització cromosòmica. D'altra banda, es pot procedir a realitzar un estudi del patró de metilació del CI. En el cas que aquesta prova doni un resultat positiu, es fa un MS-MLPA. Aquesta prova pot portar a diferents resultats, en primer lloc aquesta prova genètica pot indicar-nos que el pacient té una deleció. També pot resultar que el pacient pateix una deleció, ja sigui total o parcial, del gen *UBE3A*. El tercer resultat ens pot portar a realitzar un estudi de microsatèl·lits per saber si el pacient té una UPD paterna o, en el cas que aquesta prova afirmi que és normal, es procedeix a realitzar un estudi quantitatiu del CI, que pot indicar-nos que el pacient té un defecte d'*imprinting* del CI o que té un defecte però no del CI. L'últim resultat que la MS-MLPA ens pot donar directament és que el pacient té un defecte d'*imprinting* del CI. En els dos últims casos, quan les proves genètiques ens indiquen que el pacient té un defecte d'*imprinting*, es procedeix a realitzar un estudi familiar que ens indica si la mare és portadora o simplement és un cas *de novo*.

Anteriorment, s'han explicat les múltiples respostes que es donen quan l'estudi del patró de metilació de l'IC dona positiu, però quan dona negatiu es realitza una seqüenciació del gen *UBE3A*. Un cop s'ha seqüenciat el gen, si el resultat és negatiu es du a terme un MLPA de tots els exons del gen *UBE3A* i aquest estudi ens pot portar a revisar el fenotip del pacient o ens pot dur a una deleció total o parcial del gen *UBE3A*, i que seguidament es duria a terme un estudi familiar per saber-ne l'origen, com s'ha explicat anteriorment. D'altra banda, si la seqüenciació de l'*UBE3A* dona una resposta positiva voldrà dir que el gen *UBE3A* està mutat, per tant també es realitza un estudi familiar per saber l'origen de la mutació.

MARC PRÀCTIC

5. Plantejament de la recerca

En base el marc teòric après al llarg de la meua recerca teòrica he plantejat uns objectius pràctics per tal de tirar endavant el meu estudi.

El primer objectiu és conèixer i redactar la història completa d'un cas concret d'AS, en aquest cas, el d'en Marc Pérez Alemany. Com que en Marc i jo som propers familiarment, gràcies als seus pares i germans he tingut fàcil accés a la informació necessària per complir aquest objectiu. Aquest l'he dut a terme amb la realització d'entrevistes a la seva família, concretament, als seus pares i germans.

D'altra banda, el segon objectiu és aprofundir en el genoma d'en Marc a través d'estudis genètics actuals. El procés de realització d'aquest objectiu és més complex, per aquest motiu he estat en constant contacte amb la Dra. Irene Mademont, que m'ha guiat en la teoria, el disseny i anàlisi de les proves, i amb el laboratori d'anàlisi clíniques, en concret a l'àrea de genètica, on he pogut posar-les a la pràctica. Com que en Marc és nascut l'any 1986 i va ser diagnosticat clínica i genèticament durant els anys 90, he decidit tornar a estudiar el seu genoma per determinar si l'alteració genètica que van diagnosticar-li era correcte i també adquirir-ne més informació sobre aquesta gràcies a la innovació de les proves genètiques.

6. Cas concret: Marc Pérez Alemany

Centrant-nos en la història del cas d'en Marc, a continuació es desenvolupa la metodologia utilitzada pel buidatge de les entrevistes (6.1) i tot seguit la redacció de la seva vida a través d'aquestes (6.2).

6.1. Metodologia

El procés que he seguit per arribar a conèixer la història completa d'en Marc, a través de les persones més properes que l'envolten, és el següent:

Per començar, he establert contacte amb tota la família per preguntar si els pares i els germans estaven disposats a respondre una entrevista sobre la vida d'en Marc. La resposta ha estat positiva, per tant, he procedit a realitzar un patró d'entrevista que respongui les qüestions bàsiques sobre la vida d'en Marc (Annex 1). Per exemple, una de les preguntes és "Quin ha estat el comportament d'en Marc envers tu? Has pogut veure una evolució o sempre s'ha comportat igual?", que m'ha permès determinar les relacions que ha establert en Marc amb els seus pares i germans i si aquestes han evolucionat. Un cop he obtingut totes les entrevistes respostes, a través del correu electrònic, he procedit a realitzar un buidatge, i per cada pregunta he redactat un paràgraf posant les respostes dels diferents familiars en comú i observant les similituds i les diferències. Durant la redacció, m'he trobat amb dubtes molt concrets que la Montse, la mare d'en Marc, m'ha resolt sense cap inconvenient. Per resoldre'm aquests dubtes ens hem reunit en persona i resolent qüestions i repassant la història una vegada i una altra hem obtingut el relat següent.

6.2. Relat

La vida és curta, però intensa. Cada un de nosaltres viu experiències que el marquen i el fan canviar com a persona, que el milloren o el fan empitjorar, per això podem dir que estem fets del que vivim diàriament. L'objectiu d'explicar la història d'en Marc no és per donar a conèixer, sinó per ser capaços, totes les persones que llegeixin el meu treball i jo mateixa, de poder viure el dia a dia de les persones que l'envolten. Per tant, seguidament teniu el redactat que revela una història inexplicable com la d'en Marc que ara té 32 anys.

Tot va començar el dia 10 de setembre de 1986, quan en Marc va néixer en una clínica privada. El part va ser normal, malgrat que el nadó va patir un sofriment fetal agut (o falta



Figura 14: Fotografia d'en Marc quan tenia 1 mes.
(Font: Cedida per la família)

d'oxigen) pel qual va necessitar assistència respiratòria. Tot i això, en Marc va estar ingressat durant 5 dies i llavors ja li van donar l'alta i va tornar cap a casa. Durant els seus primers mesos de vida, en Marc va ser criat dins una situació normal i va ser ben rebut pels seus pares, la Montserrat i l'Albert, i el seu germà, en Víctor, de forma acollidora i amb molta estima. A més, a l'hospital on va néixer no van detectar-li res, és a dir, el nadó estava sa i tot era completament normal, menys una cosa. Amb les ecografies i un cop el nadó va néixer, els especialistes van poder veure que el nadó patia microcefàlia i físicament era petit, com si hagués nascut als sis o set mesos enlloc d'haver nascut en les dates previstes. Tot i això, no van tenir-ho molt en compte, ja que hi ha molts nadons que en néixer manquen de certes coses que finalment acaben desenvolupant. Fins aquí les coses anaven sobre rodes, però va arribar el dia en què les coses a partir d'aquell moment no serien fàcils i la família passaria per una etapa molt lenta al principi, però les coses anirien a millor.

Quan en Marc tenia sis mesos, els pares es van trobar en una situació complicada, ja que tenien un nadó que feia certes coses considerades anormals i van decidir que havia de ser visitat per un especialista. En Marc va ser atès al mateix hospital on va néixer i on van diagnosticar-li una petita irritabilitat cerebral controlable amb medicació. Després de seguir el tractament uns mesos, van poder veure que la medicació no va ajudar en la



Figura 15: Fotografia d'en Marc quan tenia un any.
(Font: Cedida per la família)

millora d'en Marc, per tant, els pares i els especialistes van decidir que havia de ser atès per un neuròleg. És més, en Marc va arribar a un punt en el qual no podia anar a pitjor, tota la seva família ho va veure i tots eren conscients d'aquest fet, però això va comportar que a partir d'aquell moment les coses comencessin a canviar per complet, tot i que lentament.

En Marc tenia nou mesos quan el va visitar un neuròleg de l'hospital de la Vall d'Hebron, on no van diagnosticar-li cap tipus de malaltia però van començar amb l'estimulació precoç, una sèrie d'exercicis per ajudar al desenvolupament del nadó. Aquest tipus de teràpia va ajudar molt en Marc, ja que, a mesura que passaven els dies ell anava aprenent coses noves que no oblidaria. A més, el metge va ajudar molt en aquest procés, ja que

l'especialista ensenyava a la família com en Marc podia actuar, què havien de fer ells a continuació, els comportaments o moviments que ell realitzaria, etc. Com bé hem dit, els especialistes van començar amb un tractament d'estimulació i, a partir d'aquell moment, el procés es va tornar positiu en molts aspectes i la família intentava adaptar-se a la realitat que estaven vivint en aquell moment de les seves vides. En Marc va assistir a tres sessions per setmana d'estimulació precoç fins que va tenir vint-i-tres anys.

Quan tenia un any, en Marc va ser diagnosticat per primer cop de traces d'autisme i en aquell moment també es va tenir en compte la microcefàlia. Les visites al metge van seguir, en Marc anava evolucionant i cada cop mostrava més característiques típiques de l'AS. Per tant, un cop l'especialista que tractava en Marc el va haver estudiat i analitzat durant mesos, va començar a sospitar que en Marc es veia afectat per l'AS. Les sospites que el metge tenia estaven basades en les característiques i els comportaments, ja que, encara no havien realitzat cap prova genètica ni un diagnòstic clínic complet. Al mig de tot això, en Marc va començar a anar a la guarderia quan tenia un any i mig i va assistir-hi fins als cinc anys, ja que estar en contacte amb altres nens i realitzar activitats també formava part del procés d'estimulació. A més, quan en Marc tenia dos anys la família va donar la benvinguda a un altre membre de la família, la Noemí. Aquest fet va impulsar la família per seguir endavant tots junts i així va ser, la família i els especialistes van lluitar per poder saber què li passava a en Marc.



Figura 16: Fotografia del quart aniversari d'en Marc, en què apareixen el pare i l'àvia d'en Marc i la seva germana Noemí.
(Font: Cedida per la família)

Tot i les sospites del neuròleg, en Marc tenia cinc anys i el seu diagnòstic encara no estava completat. El professional va decidir agafar una mostra de sang d'en Marc i enviar-la als Estats Units, on realitzarien la prova per poder saber del cert què li passava. La prova genètica que el neuròleg va sol·licitar va ser un cariotip d'alta resolució, a partir del qual podrien veure bé si en el DNA d'en Marc hi havia algun problema. La mostra va arribar, va ser analitzada i van rebre les respostes uns mesos més tard del normal, ja que, a Estats Units van analitzar la sang d'en Marc dos cops, la primera vegada va sortir que en Marc

no tenia res però la segona es va poder veure que el cromosoma 15 matern era més curt que el patern, per tant, es va diagnosticar que es veia afectat per l'AS.

Un cop la notícia va arribar a casa, ens trobem amb una família formada per tres fills -tot i que molt aviat va arribar el quart-, i els pares. L'acceptació de la notícia va ser obligatòria, ja que el procés de diagnòstic va ser molt llarg i durant aquest temps hi va haver moltes sospites per part del metge que el tractava. Per tant, per a la família el més dur no va ser la confirmació de l'AS, sinó el lent i dur procés per arribar a saber què era el que li passava a en Marc, que en aquell moment ja tenia 6 anys.

Quan en Marc tenia vuit anys, va néixer en Jordi i van passar a ser una família amb quatre fills. Tots ells van acceptar en Marc com un germà des del principi, sense cap problema i el van estimar amb l'amor que ell necessitava. És més, segons ells, gràcies als seus pares quasi no van notar les conseqüències de tenir un germà que no tenia les mateixes capacitats que la resta de germans. A vegades, els germans d'en Marc no ho recorden tot, ja que eren molt petits, però remarquen que mai no van deixar de fer activitats en família, tot i que hi havia cops que només un dels pares podia ser present perquè l'altre es quedava a casa cuidant en Marc.

A mesura que el temps passava, la malaltia d'en Marc evolucionava i la família es trobava en situacions en què en Marc no es veia capaç de fer coses, però també hi havia altres situacions en què ell era totalment capaç de realitzar-les. Podem dir que la discapacitat més clara que van veure reflectida des del principi a en Marc és la total dependència, és a dir, ell no pot realitzar cap activitat física sol i sempre



Figura 17: Fotografia d'en Marc amb l'edat de set anys.
(Font: Cedida per la família)

necessita l'ajuda i l'atenció d'una altra persona. Una altra discapacitat remarcable és l'absència de la parla, això vol dir que en Marc és incapaç de parlar, només fa sons amb la veu però no pot pronunciar cap mot. D'altra banda, veiem que la capacitat que té en Marc i que tota la família sempre ha vist és l'amor i l'estima que és capaç de transmetre. A més, també té la capacitat d'entendre tot el que li dius o li intentes transmetre, és a dir,

tot i la falta de parla ell sempre entén el que li expliques. Després d'uns quants anys, quan en Marc tenia l'edat de 15, va néixer el que seria el germà més petit dels cinc, l'Arnau.

Tal com la família ha anat veient totes les capacitats i discapacitats que en Marc ha tingut des que tenia pocs mesos de vida, també han anat coneixent tots els gestos o moviments que ell normalment ha realitzat des de petit. Els gestos d'en Marc són molt repetitius, per tant, sempre ha realitzat un seguit de moviments concrets. Per exemple, sol aletejar els braços i normalment riu, però sempre quan té una raó, com per exemple quan mira uns dibuixos que fan per la televisió o quan veu algú que té ganes de veure. Quan es tracta de reclamar coses o cridar l'atenció, ho fa a través de crits o fent sorolls, per exemple, quan vol canviar el canal de la televisió, quan té set, etc. Quan en Marc vol certes coses ho fa saber als altres, per exemple, quan vol llet va a buscar el seu biberó com un senyal que vol que li serveixin la llet. A més, relacionant-ho amb aquests casos, sol persistir amb tot el que vol fins que ho aconsegueix.

Des que en Marc tenia 9 anys ha anat diàriament a l'escola d'Educació Especial Joan Riu. Fins fa 4 anys, cada matí es dirigia al centre amb un autobús especial i al final del dia tornava a casa. Actualment, resideix allà durant tota la setmana menys dos dies que els passa a casa amb la família. En Marc està en aquest centre perquè és una persona amb necessitats especials que ha de ser atesa per experts i s'ha d'estar pendent d'ell les 24 hores del dia, per aquesta raó només s'està amb la família un cop per setmana.



Figura 18: Fotografia d'en Marc quan tenia vuit anys. (Font: Cedida per la família)

En Marc ha arribat a una edat en què ja no evolucionarà de la mateixa manera que quan era més petit, ja que fa uns anys que ha arribat a l'edat adulta i el seu cos i el seu caràcter han deixat de canviar tan bruscament com passava anys enrere. Tot i això, com totes les persones d'aquest món, en Marc anirà experimentant canvis a mesura que es faci gran, canvis que tenen a veure amb l'envelliment del cos i la ment.

Se sol dir que totes les coses que comencen també acaben, però totes les històries no tenen perquè ser així. La vida d'en Marc encara no s'ha acabat, per aquesta raó aquest relat no

té un final, en Marc encara té molts anys per aprendre una multitud de coses noves i estimar-se als que s'estima tant com ha fet fins ara. Ell té moltes capacitats que altres persones no tenen i són incapaces d'adquirir: en Marc sap demostrar que s'estima els seus de la forma més sincera possible i segur que seguirà sent així durant molts anys.

Aquí s'acaba aquest relat sobre una petita porció del que és la història d'en Marc, esperem que aquest tros redactat de la seva vida quedi emmarcat per sempre en els nostres cors.

7. Realització de les proves diagnòstiques

7.1. Metodologia

Com bé he dit al punt 5, no ha estat fàcil assolir aquest objectiu, però gràcies a l'Helena Riuró, la Irene Mademont i els pares d'en Marc, l'Albert Pérez i la Montse Alemany, ha estat possible complir-ho.

Un cop l'objectiu ha estat sòlid teòricament, m'he posat en contacte amb els pares d'en Marc per explicar-los que volia sol·licitar noves proves genètiques per actualitzar el seu diagnòstic. Un cop l'Albert i la Montse han acceptat la meua proposta, he procedit a posar-me en contacte amb l'Helena, qui m'ha proporcionat accés per parlar amb la Irene, la persona que m'ajudaria a sol·licitar les proves, però per això necessitàvem sang perifèrica d'en Marc. Com que actualment està ingressat en un centre especial, allà li han extret la sang per enviar-la al laboratori de l'Hospital Josep Trueta, situat al costat de l'Hospital de Santa Caterina de Salt. Un cop el laboratori ha rebut la mostra de sang, ha estat dirigida al departament de genètica on s'ha realitzat el cariotip. A més, com que al laboratori no realitzen totes les proves genètiques existents actualment, també s'ha enviat una mostra de sang d'en Marc a qGenomics (Barcelona), on han analitzat la sang mitjançant l'array CGH.

Tot i que s'han aconseguit els resultats de les dues proves i jo mateixa he pogut analitzar-los, m'ha estat impossible col·laborar personalment com tenia previst en la realització del cariotip d'en Marc, ja que es va realitzar durant el curs escolar. Tot i això, durant 15 dies d'estiu he realitzat una estada al laboratori de l'Hospital Josep Trueta, on s'havia fet el

cariotip amb la sang d'en Marc, i he pogut conèixer l'ambient del laboratori i treballar amb les tècniques i investigadores en la realització de totes les proves que s'hi realitzen, els seus protocols i anàlisi.

Finalment, com bé he dit en el paràgraf anterior, l'anàlisi de les proves genètiques ha estat realitzat amb els programes que es mostraran a continuació i amb l'ajuda de la Irene.

7.1.1. Procediment i anàlisi del cariotip

En aquest apartat trobem l'explicació del procediment i l'anàlisi que se segueixen per obtenir un cariotip resultant.

PROCEDIMENT

El protocol que se segueix per realitzar un cariotip és dels més simples dins la varietat de proves diagnòstiques i és el següent:

En primer lloc, es realitza un cultiu in vitro en un medi amb RPMI/DMEM, glutamina, un 10-20% de sèrum fetal i penicil·lina o estreptomycin. Seguidament, s'incuba la mostra amb colcemid, un antimitòtic que deté les cèl·lules a la metafase per tal d'impedir la formació del fus mitòtic. En segon lloc, hem de col·locar la mostra dins una solució hipotònica per tal que la cèl·lula s'infla i això provoqui la separació dels cromosomes, cosa que en facilitarà la seva visualització. Un cop les cèl·lules s'han inflat, fixem la mostra amb Carnoy, una solució de metanol i àcid acètic, que fixa i elimina les restes citoplasmàtiques. Per poder observar els cromosomes de les cèl·lules, les estenem sobre un portaobjectes i col·loquem les diferents mostres en una placa tèrmica durant una hora a 100°C o bé a 65°C durant 2 dies per tal que superin la fase d'envelliment. En tercer i darrer lloc, realitzem un bandeig cromosòmic de bandes G mitjançant la tinció de Wright, les quals ens permeten diferenciar cada cromosoma en funció del seu patró de bandes característic (Salido, 2011).

ANÀLISI

Per analitzar les mostres preparades anteriorment, realitzem el següent: D'una banda, contem 10 cèl·lules que estiguin en metafase i les observem a través del microscopi per determinar si hi ha els 46 cromosomes o CNVs grans. D'altra banda, obtenim 5 cèl·lules en metafase i els hi fem una foto a través del microscopi. Un cop obtenim la foto, la introduïm al Meta Systems (IZASA Barcelona Espanya) on s'observa detalladament si hi ha CNVs petites que no s'hagin pogut observar a través del microscopi.

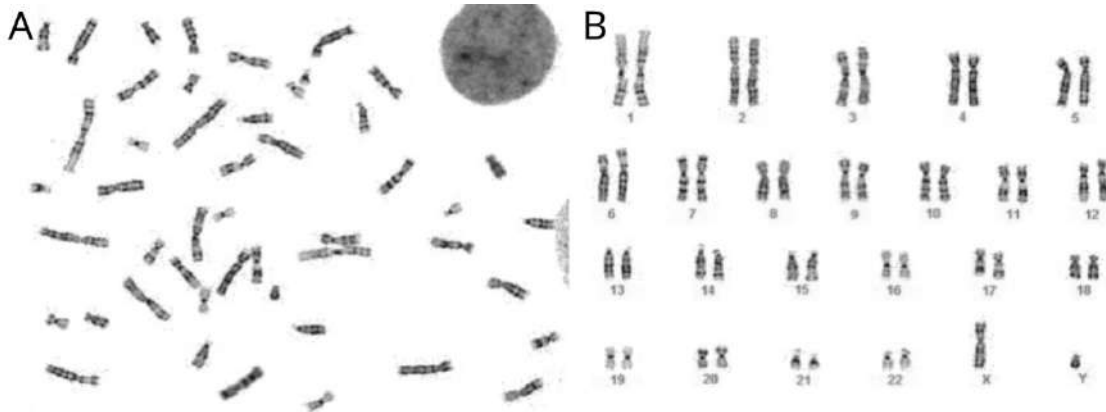


Figura 19: Cromosomes en metafase observats a través d'un microscopi (A) i cromosomes visualitzats a partir d'una imatge digital (B).
(Font: Wang et al, 2009)

7.1.2. Procediment i anàlisi de l'array CGH

Seguidament, es troba explicat el procediment que se segueix per realitzar una array CGH i com s'interpreta un cop s'obté la mostra. També hi ha explicats el software i els programes utilitzats per analitzar les dades resultants un cop s'ha obtingut la mostra.

PROCEDIMENT

El protocol de realització de l'array CGH és més llarg i difícil, és a dir, s'ha de tenir un cert nivell per poder-lo dur a terme. És el següent:

Després d'obtenir una mostra de sang perifèrica del pacient, el primer que es fa és extreure'n el DNA de forma manual o automatitzada, en el cas que tinguem un gran volum de mostres, com per exemple quan parlem de laboratoris. Per preparar el DNA, un cop n'hàgim obtingut 500 g, validem la seva qualitat amb un espectrofotòmetre i avaluem la integritat del DNA mitjançant gel d'agarosa. Seguidament, un cop el DNA del pacient ha superat el pas anterior, es procedeix a marcar els dos DNA que s'hibridaran més tard.

El DNA del pacient es marca amb Cy3, que farà que s'hibridi de color verd, i el DNA control en Cy5, que hibridarà de color vermell. Un cop el DNA del pacient i el DNA control

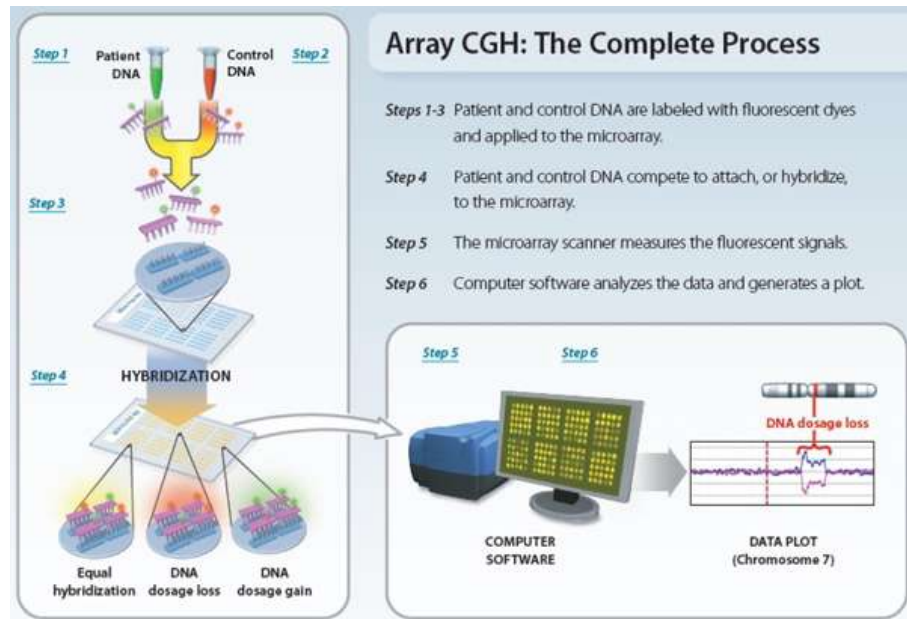


Figura 20: Procediment de l'array CGH en 6 passos.
(Font: Theisen, 2008)

han estat marcats, preparam l'array (semblant a un portaobjectes) i els dos DNA s'hibriden sobre aquesta. Un cop les mostres s'han hibridat, col·loquem l'array dins un forn entre 48 i 72 hores. Quan hagi passat aquest temps, es realitza una neteja d'astringència i s'asseca la mostra. Tot seguit, s'escaneja l'array mitjançant la plataforma d'Agilent Technologies (California, EEUU) per poder visualitzar les dades i passar a analitzar-les. Finalment, s'obté una imatge amb la lectura dels dos fluorocroms (Cy3 i Cy5) i es genera un arxiu per cada fluorocrom per poder analitzar-ho en forma de dades (Rodríguez-Rivera, 2018).

INTERPRETACIÓ

Amb els obtingut el resultat de la hibridació del DNA del pacient i del DNA control, la interpretació de la mostra és molt simple. Si el color dominant és el groc vol dir que hi ha el mateix DNA control que DNA del pacient, per tant, el pacient és completament normal. En el cas que predomini el color verd voldrà dir que hi ha més DNA del pacient i menys DNA control, per tant, el pacient té un excés de material genètic. I si el color dominant és el vermell vol dir que hi ha més DNA control que DNA del pacient, així doncs, el pacient té una pèrdua de material.

ANÀLISI DE DADES

Un cop hem obtingut els resultats, les dades es visualitzen a través del software qGenViewer (qGenomics) i el procés que se segueix és el següent:

En primer lloc, es descarten les CNVs complementàries al DNA de referència. Tot seguit, mirem la base que recull els CNVs de la població general aparentment sana a la DGV per descartar les variants polimòrfiques de la població (+1%). Seguidament, mirem les síndromes ben descrites i pacients CNVs malalts a la base de dades DECIPHER o ClinGen. Finalment, també hi ha una base de dades que recull la majoria de la informació de les principals bases de dades USCS.

Els programes d'anàlisi, softwares, navegadors o bases de dades següents són els que s'utilitzen a l'hora d'analitzar els resultats d'una array CGH.

- qGenViewer

QGenViewer és un software dirigit als professionals de la genètica molecular que s'utilitza per visualitzar la localització i el contingut dels resultats en el context del genoma humà (QGenomics, 2018).

- DGV

Database of Genomic Variants (DGV) és una base de dades que proporciona un resum complet de les variacions estructurals existents de tot el genoma humà. Les variacions o alteracions genòmiques són considerades els segments de DNA de més de 50 pb.

Tot el contingut de la DGV representa les alteracions estructurals que s'han identificat en mostres de control aparentment sanes.

Bàsicament, aquesta base de dades és utilitzada per estudis que busquen correlacionar les variacions genòmiques amb un fenotip concret. A més, és contínuament actualitzada amb dades de nous estudis i també accepta suggeriments sobre la base de dades de la comunitat d'investigació (DGV, 2018).

- DECIPHER

Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans using Ensembl Resources (DECIPHER) és una base de dades interactiva basada en un web que inclou suficients eines dissenyades per facilitar la interpretació de les variants genòmiques. A

més, millora el diagnòstic clínic recuperant informació d'una varietat de recursos bioinformàtics rellevants per a l'alteració del pacient. Aquesta base de dades és creada perquè la comunitat clínica pugui compartir i comparar dades genotípiques i fenotípiques. Actualment, conté dades de 27173 pacients, els quals han donat el seu consentiment perquè es facin públiques. A més, DECIPHER destaca que qualsevol pot utilitzar la seva base de dades, ja que, si se'n fa un bon ús tots podem sortir-ne beneficiats (DECIPHER, 2018).

- ClinGen

Clinical Genome Resource (ClinGen) és una base de dades dirigida al sector de la investigació, ja que es dedica a la construcció d'un recurs central autoritzat que defineix la rellevància clínica dels gens i les variants. A més, aquest recurs és finançat pels *National Institutes of Health* (NIH). (ClinGen, 2018)

- UCSC Genome Browser

University of California, Santa Cruz (UCSC) Genome Browser és un navegador genòmic interactiu que concedeix accés a dades de la seqüència del genoma d'espècies de vertebrats, invertebrats i organismes utilitzats com a models principals. Aquest lloc web és un visualitzador gràfic creat per funcionar ràpidament i inclou un conjunt d'eines. A més, la visualització és veloç i es poden consultar una gran varietat de dades (Wikipedia, 2018).

7.2. Resultats

7.2.1. Cariotip

La figura 21 mostrada a continuació és el resultat del cariotip convencional realitzat a en Marc. Els resultats són molt clars, a través d'aquesta prova genètica no podem arribar a observar amb claredat cap anomalia numèrica o estructural en el genoma d'en Marc, ja que tal com es pot observar no hi ha una diferència clara en cap dels dos cromosomes 15 d'en Marc. Observem que els dos cromosomes 15 presenten el mateix patró de bandes, per tant, s'informen com a normals. Tot i això, no es descarta que pugui haver-hi una alteració més petita de 6 Mb.

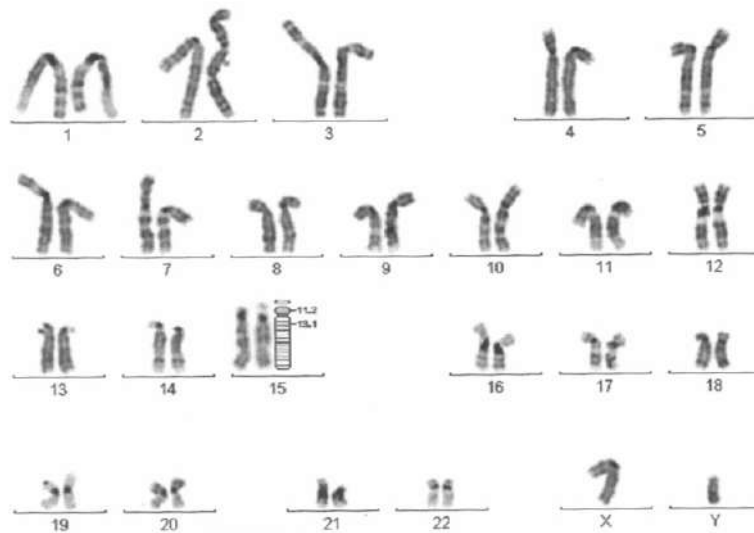


Figura 21: Resultat del cariotip convencional realitzat amb la sang perifèrica d'en Marc.

7.2.2. Array CGH

A la figura X podem observar els resultats obtinguts després de realitzar l'array CGH a en Marc. El cariotip molecular ens han permès assegurar que el pacient té una deleció patogènica de l'AS. A més, hem obtingut la següent informació addicional sobre l'alteració:

En Marc té una deleció de 5.8 Mb a les bandes cromosòmiques 15q11.2→q13.1 (Figura 22), situada al cromosoma 15 matern.

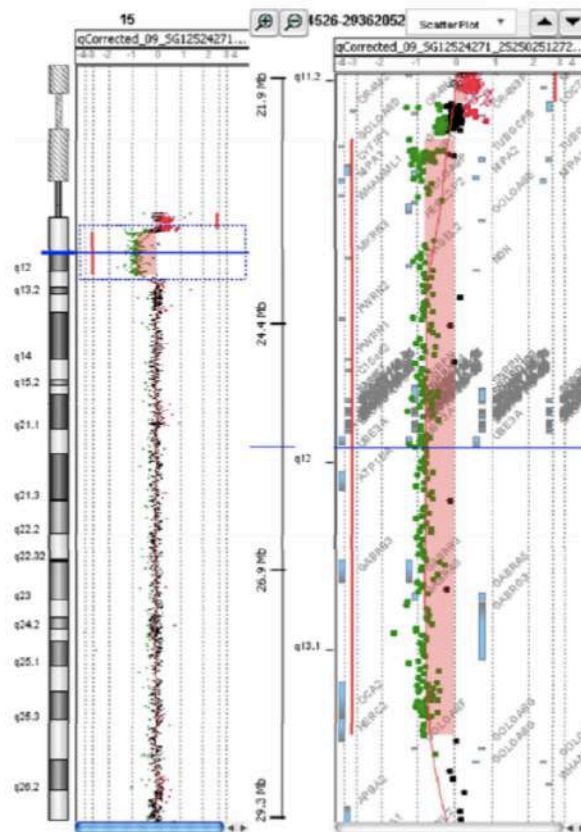


Figura 22: Detall del cariotip molecular on es pot observar la deleció de 5.8 Mb identificada en el cas índex al braç llarg del cromosoma 15, afectant a les bandes cromosòmiques 15q11.2 q13.1.

7.3. Discussió

Com bé sabem, en Marc va ser diagnosticat genèticament fa aproximadament 30 anys i la tècnica utilitzada per detectar possibles alteracions va ser un cariotip d'alta resolució.

La decisió d'actualitzar el seu diagnòstic genètic va ser per assegurar que realment en Marc patia una deleció de la regió crítica de l'AS i per ampliar la informació sobre l'alteració mitjançant l'array CGH.

Pel que fa al cariotip realitzat actualment, els resultats obtinguts han estat diferents dels adquirits fa 30 anys, ja que el tipus utilitzat ha estat un cariotip convencional i no d'alta resolució. Com bé s'ha explicat al marc teòric, amb el cariotip convencional no s'ha pogut veure la deleció d'en Marc perquè aquest tipus no detecta alteracions de menys de 6 Mb. En canvi, el cariotip d'alta resolució pot arribar a detectar anomalies més petites que el convencional. Tot i això, els professionals que van diagnosticar en Marc anys enrere van arriscar-se en realitzar el diagnòstic definitiu, ja que a través del cariotip d'alta resolució no és gens fàcil veure alteracions tan petites i si no hagués estat pel fenotip d'en Marc el diagnòstic no hauria estat possible. A més, com que amb el cariotip convencional no podem veure la deleció d'en Marc, això ens assegura que l'alteració mesura menys de 6 Mb.

D'altra banda, la segona prova realitzada ha estat una array CGH. El fet que aquesta prova genètica sigui més actual que el cariotip convencional i el d'alta resolució ens ha portat a obtenir uns resultats amb informació addicional com per exemple la mida de la deleció. Com s'ha observat als resultats, en Marc té una deleció de 5.8 Mb. Per tant, com que mesura menys de 6 Mb ja tenim la justificació de per què no l'hem pogut observar a través del cariotip convencional. També hem pogut veure que la deleció és a les bandes cromosòmiques 15q11.2→q13.1, per tant, l'alteració engloba la regió crítica (regió 15q11-q13) associada a l'AS i al PW. A més, dins aquesta regió ens trobem l'IC (que regula l'expressió dels gens repressors de l'*UBE3A*) i el gen d'interès de la malaltia, l'*UBE3A*. Per tant, realitzant una array CGH hem pogut adquirir dades addicionals que ens han permès saber més coses sobre la deleció d'en Marc. Per últim, la raó per la qual no s'han realitzat més proves genètiques és perquè l'array CGH ja ha aportat tota la informació necessària i que es podia saber sobre l'alteració d'en Marc.

Com bé s'ha explicat al marc teòric, l'array CGH és una tècnica molt recent en el món de la ciència i per aquesta raó és un gran avenç per a aquest sector. Fa aproximadament 30 anys, quan van realitzar el cariotip d'alta resolució a en Marc, les tècniques per estudiar el genoma que determinen concretament característiques com la mida de l'alteració no

existien encara. Actualment, com hem vist en el cas d'en Marc, realitzant una array CGH hem pogut observar característiques sobre l'alteració, com les bandes cromosòmiques delecionades, que anys enrere era impossible obtenir a través de qualsevol prova genètica.

Tot i això, la recerca d'aquest estudi no té perquè acabar aquí. Si es volgués seguir investigant el cas d'en Marc i de la seva família, podríem realitzar un estudi dels seus familiars, començant per la seva mare. Com bé sabem, l'AS és a causa d'una alteració del gen *UBE3A* situat al cromosoma 15 matern, per tant, com que el cromosoma afectat prové de la mare, s'hauria de realitzar un estudi del seu genoma per veure si la síndrome d'en Marc en aquesta família és *de novo* o podria repetir-se. Per dur a terme aquest estudi, s'hauria de realitzar un cariotip i un array CGH a partir de sang perifèrica de la Montse i d'aquesta manera podríem determinar si ella ha transmès un cromosoma que manca del gen *UBE3A* o simplement l'error va succeir durant la meiosi. En el cas que la mare hagués transmès l'alteració a en Marc, aquesta compliria una reorganització equilibrada entre el cromosoma 15 i un o més cromosomes. D'una banda, realitzant el cariotip es podria veure si la reorganització és prou gran per poder veure's visualitzant els cromosomes en un pla o s'haurien de realitzar altres proves, com un FISH, per veure on s'han desplaçat les zones d'interès com el gen *UBE3A*. D'altra banda, l'array CGH no ens mostraria cap error, ja que el genotip de la Montse no mancava de cap informació, l'únic problema seria la mala organització.

En últim lloc, una reflexió i previsió que ha sorgit durant la redacció d'aquesta recerca ha estat la següent: com bé hem vist, fa 30 anys, quan van diagnosticar en Marc d'AS, les proves genètiques estaven molt més endarrerides si les comparem amb les que es fan avui. Per tant, hem deduït que, si els humans som capaços d'avançar a aquesta velocitats en el camp de la investigació, pot ser que d'aquí a un temps puguem oferir tractaments de diagnòstic a la carta. Que volem dir amb això? Doncs bé, hi ha molts tipus d'alteracions i dins una mateixa síndrome molts graus i diverses conseqüències que no tots els individus mostren en un diagnòstic clínic. Dit això, és possible que si se segueix investigant s'arribi a relacionar l'alteració, centrant-nos en el tipus i en característiques com la seva mida, amb unes conseqüències concretes, per tant, establir una relació entre el genotip i el fenotip i que es pugui arribar així a predir la simptomatologia dels pacients i personalitzar els tractaments.

CONCLUSIONS

Un cop la recerca ha estat finalitzada, es pot afirmar que els objectius plantejats al principi del treball s'han complert de la millor manera que es podia esperar.

Primer de tot, s'han adquirit tots els coneixements teòrics, necessaris per comprendre el treball, sobre la cèl·lula i el material genètic o DNA que aquesta guarda al seu interior. Més enllà del DNA ens trobem amb les etapes per les quals les cèl·lules passen des que es creen fins que es divideixen, entre les quals trobem la divisió cel·lular. També s'han estudiat els tres tipus d'alteracions genètiques, focalitzant-nos amb les cromosòmiques, dins les quals se situa l'AS.

Un cop adquirits els coneixements previs, focalitzem el treball en l'AS, un trastorn neurogenètic que pot ser provocat per múltiples causes genètiques i que és poc incident, ja que només 1 de 15.000 persones es veu afectada per la síndrome. Tot i que les causes poden ser degudes a molts factors, la AS és causada per una alteració del gen *UBE3A* situat a la regió 15q11-q13 del cromosoma 15 matern. Degut a aquesta mutació, trobem que les conseqüències o característiques fenotípiques són les que ens mostren l'afectació que l'alteració genètica produeix en l'individu. Depenent si el grau d'afectació és més o menys elevat les conseqüències varien. Arrel de l'estudi d'aquesta síndrome, s'han estudiat les múltiples tècniques que actualment formen part del procés de diagnòstic genètic de l'AS.

Un cop la recerca teòrica ha finalitzat, el treball s'endinsa en el marc pràctic, el qual es divideix en dues parts. D'una banda, s'ha redactat un relat sobre la vida d'en Marc recreat a través d'entrevistes als seus pares i germans. Aquesta part del marc pràctic ha estat la més profunda del treball i s'ha assolit més bé del que s'esperava, ja que la família s'ha ofert a participar sense excuses i el resultat obtingut és un puzle en què cadascú ha posat una peça. Com a conclusió, tot i ser un tema delicat, redactar el relat sobre els trams més complicats de la vida d'en Marc i la seva família ha resultat fàcil gràcies als seus familiars. A més, fer sortir a la llum la història que s'amaga dins d'aquesta família, amb el seu permís, és un gran pas per ells i també per mi personalment, ja que hem donat a conèixer

la força i estima que flueixen quan un grup de persones s'uneixen per superar els obstacles que la vida ens posa.

D'altra banda, les proves genètiques realitzades a en Marc, un cariotip convencional i una array CGH, han determinat que té una deleció a les bandes cromosòmiques 15q11.2→q13.1, la qual engloba la regió 15q11-q13, per tant, el gen *UBE3A*, l'IC i tots els gens represors. Amb aquest estudi genètic s'ha ampliat el diagnòstic d'en Marc, ja que abans de realitzar les proves ens basàvem en un cariotip d'alta resolució, en canvi, després de realitzar les proves es pot confirmar que la síndrome que afecta en Marc és l'AS i és a causa d'una alteració patogènica a les bandes cromosòmiques esmentades en el paràgraf anterior.

Els resultats obtinguts de les proves genètiques han estat concloents i a causa de l'ampli camp de la genètica aquesta recerca pot arribar a més. Amb això es vol dir que hi ha la possibilitat de seguir la investigació d'aquest cas estudiant el genotip dels pares, ja que no s'han realitzat cap prova genètica que assegurí que el cas d'en Marc en la seva família és *de novo* i no es pot tornar a repetir.

Per acabar, com bé s'ha argumentat en l'últim paràgraf de la discussió, s'espera que en un futur es pugui establir una relació directe entre el genotip i el fenotip. Finalment, s'espera que s'investigui a fons dins d'aquest camp, ja que si això és possible d'aquí un temps es podrien ajudar moltes persones i determinar des d'un principi quin és la causa del problema, les seves conseqüències i quin tractament s'ha de seguir. En conclusió, es creu que es podrà aconseguir determinar aquesta relació i dur-la a terme en el camp de la medicina, ja que cada cop les proves genètiques són més precises i ens aporten més informació.

BIBLIOGRAFIA

Annunziato, A. (2008). *DNA Packaging: Nucleosomes and Chromatin*. Recuperat de <https://www.nature.com/scitable/topicpage/dna-packaging-nucleosomes-and-chromatin-310> Consultat el juliol del 2018.

BBC Mundo. (2018). *Rosalind Franklin, la olvidada científica detrás del descubrimiento de la estructura del ADN, uno de los más importantes para la medicina moderna*. Recuperat de <https://www.bbc.com/mundo/noticias-44225714> Consultada el juliol del 2018.

BBC Science. (2018). *Alleles*. Recuperat de http://www.bbc.co.uk/schools/gcsebitesize/science/edexcel/classification_inheritance/genesandinheritancerev2.shtml Consultat l'agost del 2018.

Clinical Genome Resource (ClinGen). (2018). *About ClinGen*. Recuperat de <https://www.clinicalgenome.org/about/> Consultat l'agost del 2018.

Database of Genomic Variation and Phenotype in Humans using Ensembl Resources (DECIPHER). (2018). *About DECIPHER*. Recuperat de <https://decipher.sanger.ac.uk/about#overview> Consultat l'agost del 2018.

Database of Genomic Variants (DGV). (2018). *About the project*. Recuperat de <http://dgv.tcag.ca/dgv/app/about?ref=GRCh37/hg19> Consultat el setembre del 2018.

Explora (CONICYT). (2014) *¿Sabías que Watson y Crick descubrieron que el ADN tiene forma de doble hélice?*. Recuperat de <https://www.explora.cl/191-sabias-que/sabias-biol/1395-descubre-sabias-ser-humano-biologia-2> Consultat el juliol del 2018.

Genetics Home Reference – NIH. (2018). *UBE3A gene: Ubiquitin protein ligase E3A*. Recuperat de <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/UBE3A> Consultat l'agost del 2018.

Genetics Home Reference - NIH. (2018). *What is DNA?*. Recuperat de <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/basics/dna> Consultat el juliol del 2018.

Hirota, H.; Xiao-Ning Chen, R.; Salandanan, L. S.; Lincoln, A.; Rosa, F. E.; Sunahara, M.; Osawa, M.; Bellugi, U.; Korenberg, J. R. (2013). *Williams syndrome deficits in visual spatial processing linked to GTF2IRD1 and GTF2I on Chromosome 7q11.23*. Recuperat de <https://www.nature.com/articles/gim200349#f1> Consultat l'agost el 2018.

Jimeno, A.; Ugedo, L.; Rodríguez, S. (2006). *Biología*. (1^a edició). Barcelona: Santillana - Grup promotor.

Khan Academy. (2018). *Descubrimiento de la estructura del ADN*. Recuperat de <https://es.khanacademy.org/science/biology/dna-as-the-genetic-material/dna-discovery-and-structure/a/discovery-of-the-structure-of-dna> Consultat el juny del 2018.

Khan Academy. (2018) *Meiosis*. Recuperat de <https://www.khanacademy.org/science/biology/cellular-molecular-biology/meiosis/a/phases-of-meiosis> Consultat el juliol del 2018.

Khan Academy. (2018). *Nucleic acids*. Recuperat de <https://www.khanacademy.org/science/biology/gene-expression-central-dogma/central-dogma-transcription/a/nucleic-acids> Consultat l'agost del 2018.

Lab Tests Online. (2017). *Estudio cromosómico (cariotipo)*. Recuperat de <https://www.labtestsonline.es/tests/estudio-cromosomico-cariotipo> Consultat l'agost del 2018.

Lapunzina, P. et al. (2015). *Enfermedades de impronta: Guías de buena practica clínica*. Consultat l'agost del 2018.

Mademont, I. (2013). *Estratègies de diagnòstic genètic en fetus amb malformacions congènites. Correlació genotip-fenotip*. (Tesi doctoral). Universitat de Barcelona, Barcelona.

Mrc-holland.com. (2018). *MRC-Holland - Technology - MS-MLPA - Introduction*. Recuperat de https://www.mlpa.com/WebForms/WebFormMain.aspx?Tag=_hS-AvFINWhlbFWPPknqNphX9-xVdaKkXMRc5dDdoAz7wBpmhlqEkxw.. Consultat l'agost del 2018.

National Human Genome Research Institute - NIH. (2015). *Hibridación fluorescente in situ (HFIS)*. Recuperat de <https://www.genome.gov/27562616/hibridacin-fluorescente-in-situ-hfis/> Consultat l'agost del 2018.

Oliva, R.; Oriola, J.; Ballesta, F.; Clària, J.; Mengual, L. (2013). *Genètica mèdica*. Recuperat de <https://books.google.es/books?id=dgStBAAAQBAJ&pg=PA105&dq=conseq%C3%BC%C3%A8ncies+sindrome+angelman&hl=ca&sa=X&ved=0ahUKewjG94X784TcAhXNb1AKHe1XAlwQ6AEIJTAA#v=onepage&q=conseq%C3%BC%C3%A8ncies%20sinrome%20angelman&f=false> Consultat l'agost del 2018.

Riuró, H. (2018). *Tema 11: Mutacions i enginyeria genètica*. (Apunts acadèmics). Institut Josep Brugulat.

Riuró, H. (2018). *Tema 9: Reproducció i relació cel·lular*. (Apunts acadèmics). Institut Josep Brugulat.

Rodríguez-Rivera, M. (2018). *Técnica de CGH-array*. Recuperat de https://www.seap.es/documentos/228448/531163/02_Rodriguez.pdf Consultat el setembre del 2018.

Salido, M. (2018). *Técnica de citogenética, el cariotipo. Aplicación al estudio de las neoplasias hematológicas y sólidas*. Recuperat de http://www.seapcongresos.com/2011/SEAP/20_mayo_vienes/anfiteatro/08.00/Marta_Salido.pdf Consultat el setembre del 2018.

Shmoop Editorial Team. (2008). *Biology DNA Packaging*. Recuperat de <https://www.shmoop.com/dna/dna-packaging.html> Consultat l'agost del 2018

Stanford Children's Health. (2018). *Disomia Uniparental: Síndrome de Prader-Willi y Síndrome de Angelman*. Recuperat de <http://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=disom-auniparentales-ndromedepraderwilliels-ndromedeangelman-90-P05266> Consultat l'agost del 2018.

Strachan, S.; Read, A. P. (2006). *Genética humana*. (3^a edició). Mèxic: Mc Graw Hill.

Theisen, A. (2008). *Microarray-based Comparative Genomic Hybridization (aCGH)* Recuperat de <https://www.nature.com/scitable/topicpage/microarray-based-comparative-genomic-hybridization-acgh-45432> Consultat l'agost del 2018.

Wang, X.; Zheng, B; Li, S; Mulvihill, J. J.; Wood, M. C.; Liu, H. (2009). Automated classification of metaphase chromosomes: Optimization of an adaptive computerized scheme. Recuperat de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1532046408000683> Consultat l'agost del 2018.

Wikipedia. (2018c). *Cell cycle*. Recuperat de https://en.wikipedia.org/wiki/Cell_cycle#/media/File:Cell_Cycle_2-2.svg Consultat l'agost del 2018.

Wikipedia. (2018b). *Centromere*. Recuperat de <https://en.wikipedia.org/wiki/Centromere> Consultat l'agost del 2018.

Wikipedia. (2018). *Chromosome 15*. Recuperat de https://en.wikipedia.org/wiki/Chromosome_15 Consultat l'agost del 2018.

Wikipedia. (2018a). *DNA*. Recuperat de https://en.wikipedia.org/wiki/DNA#/media/File:DNA_chemical_structure.svg Consultat l'agost del 2018.

Wikipedia. (2018). *Electroencephalography*. Recuperat de <https://en.wikipedia.org/wiki/Electroencephalography> Consultat l'agost del 2018.

Wikipedia. (2018). *Genomic imprinting*. Recuperat de https://en.wikipedia.org/wiki/Genomic_imprinting Consultat l'agost del 2018.

Wikipedia. (2018) *UCSC Genome Browser*. Recuperat de https://en.wikipedia.org/wiki/UCSC_Genome_Browser Consultat l'agost del 2018.

Wikipedia. (2018e). *Karyotype*. Recuperat de https://en.wikipedia.org/wiki/Karyotype#/media/File:NHGRI_human_male_karyotype.png Consultat l'agost del 2018.

Wikipedia. (2018). *Meiosis*. Recuperat de https://en.wikipedia.org/wiki/Meiosis#/media/File:Meiosis_Overview_new.svg Consultat l'agost del 2018.

Wikipedia (2018d). *Mutation*. Recuperat de https://en.wikipedia.org/wiki/Mutation#/media/File:Chromosomes_mutations-en.svg Consultat l'agost del 2018.

Wikipedia. (2018). *Strabismus*. Recuperat de <https://en.wikipedia.org/wiki/Strabismus> Consultat l'agost del 2018.

Williams, C. (2013). *Understanding Genetic Classes of Angelman Syndrome*. Recuperat de <https://www.angelmantoday.com/understanding-genetic-classes/> Consultat l'agost del 2018.

ANNEXOS

Annex 1: Model d'entrevista realitzada als familiars d'en Marc Pérez Alemany.

Entrevista familiars Marc Pérez

A continuació trobareu l'entrevista composta per 14 preguntes.

Les preguntes on hi posa GERMANS, només les han de respondre els germans i les preguntes on hi trobeu PARES, només les han de respondre els pares d'en Marc. Les preguntes on no hi troben res entre parèntesis les han de respondre tots.

Nom:

Edat i data de naixement:

Situació (fills):

Data de la realització de l'entrevista:

1. Quina edat tenia en Marc quan tu vas néixer? (GERMANS)
2. Quan vau començar a veure indicis o un comportament no habitual a en Marc? (PARES)
3. Com va ser el procediment del diagnòstic d'en Marc i la síndrome que li van detectar? (proves, visites al metge, etc.) (PARES)
4. Com va ser el procés d'adaptació de la notícia que en Marc patia el síndrome d'Angelman? (ben o mal rebuda)
5. Quines conseqüències a nivell familiar (en els primers moments) va provocar la notícia? (canvis en la rutina, etc.)
6. Quina evolució, física i mental, has vist a en Marc? Si has vist una evolució, explica tot el que recordis.
7. És expressiu? Quins sentiments mostra normalment?
8. Quins gestos o accions realitza? Sempre ha realitzat els mateixos?
9. Quina és la influència d'en Marc en les activitats familiars? Normalment hi col·labora o no? Explica les activitats en les quals col·labora i en les que no.
10. Quines han estat les situacions d'en Marc? (centres on ha residit, ha residit a casa, etc.). Explica tot el que sàpigues sobre la seva situació actual.
11. Quines capacitats o discapacitats té en Marc?

12. Quin ha estat el comportament d'en Marc envers tu? Has pogut veure una evolució o sempre s'ha comportat igual?
13. Com creus que t'ha canviat la vida el fet de tenir un fill/germà amb la síndrome d'Angelman?
14. Has passat per proves (o altres) especials per tenir un fill, a causa de tenir un germà amb la síndrome d'Angelman? (NOMÉS GERMANS AMB FILLS)

Entrevista 1

A continuació trobareu l'entrevista composta per 14 preguntes.

Les preguntes on hi posa GERMANS, només les han de respondre els germans i les preguntes on hi trobeu PARES, només les han de respondre els pares d'en Marc. Les preguntes on no hi troben res entre parèntesis les han de respondre tots.

Nom: Albert Pérez Laplana i Montserrat Alemany Negre

Edat i data de naixement: 04.05.1959 i 12.03.1959

Situació (fills): 5

Data de la realització de l'entrevista: 03.07.2018

1. Quina edat tenia en Marc quan tu vas néixer? (GERMANS)

-

2. Quan vau començar a veure indicis o un comportament no habitual a en Marc?

Podem dir que des del principi, quan vam arribar a casa.

3. Com va ser el procediment del diagnòstic d'en Marc i la síndrome que li van detectar? (proves, visites al metge, etc.)

Va ser molt llarg, al principi no estava diagnosticat només ens deien que tenia una petita irritabilitat cerebral i que amb la medicació la controlaven. Però, quan tenia nou mesos va ser la nostre primera visita al neuròleg i, a partir d'aquí, vam començar amb l'estimulació precoç, però sense diagnòstic. El primer que li van detectar a en Marc va ser una microcefalia i traços d'autisme. A mida que van anar passant els mesos, el metge ja va començar a pensar en la possibilitat que fos una síndrome d'Angelman, tot i que encara no li havien realitzat cap prova.

4. Com va ser el procés d'adaptació de la notícia que en Marc patia el síndrome d'Angelman?

El cap de neurologia de l'hospital de la Vall d'Hebron va ser qui va començar a sospitar de la síndrome d'Angelman, però el diagnòstic complert no vam tenir-lo fins que en Marc va tenir sis anys. Com que ens vam veure obligats a adaptar-nos a les notícies i sospites que els clínics ens donaven, quan vam rebre el

resultat de la prova que ens confirmava que en Marc es veia afectat per la síndrome d'Angelman no vam patir tant en aquell instant, sinó durant els anys de proves anteriors. El diagnòstic que ens informava de la síndrome d'Angelman només va ser una confirmació de tot el que ja sabíem o sospitavem.

5. Quines conseqüències a nivell familiar (en els primers moments) va provocar la notícia?

Al principi va ser l'etapa més lenta de tot el procés, però, a mida que la síndrome avançava, feiem el que podíem perquè tots estiguéssim el màxim de còmodes i adaptats possible, sobretot en Marc.

6. Quina evolució, física i mental, has vist a en Marc? Si has vist una evolució, explica tot el que recordis.

L'evolució d'en Marc sempre ha sigut en positiu. El pitjor moment va ser quan era un nadó, ja que et trobes que tens un fill que fa coses anormals per un nadó de 6 mesos aproximadament. Però, a partir que les coses per ell no podien anar pitjor, tot va començar a canviar. Tot es va anar recol·locant, com un puzzle, i tot el procés es va anar tornant positiu. L'estimulació va resultar molt favorable perquè els mateixos terapeutes t'ensenyen com en Marc actuarà, que realitzarà moviments lents però que aprendrà, i tot el que anirà aprenent no ho perdrà.

7. És expressiu? Quins sentiments mostra normalment?

Normalment sí que és expressiu, sobretot amb la família. És un noi feliç i, tot i que poden dir que és a causa del seu síndrome, nosaltres sabem que no és així. Els que el coneixem podem dir que actua molt diferent quan s'ha de moure per les seves mancances o quan actua sabent el que vol i el que està fent. Per exemple, quan no li agrada alguna cosa sol posar cara d'enfadat, crida molt i es revela. En canvi, quan et veu i vol demostrar-te que li agrada veure't, t'abraça i no et deixa anar i també somriu molt quan et veu.

8. Quins gestos o accions realitza? Sempre ha realitzat els mateixos?

Sí, sempre realitza els mateixos gestos, ja que tot és molt repetitiu.

9. Quina és la influència d'en Marc en les activitats familiars? Normalment hi col·labora o no? Explica les activitats en les quals col·labora i en les que no.

En Marc no pot col·laborar a l'hora de fer les coses, però si que intentem que participi d'algunes activitats

10. Quines han estat les situacions d'en Marc? (centres on ha residit, ha residit a casa, etc.). Explica tot el que sàpigues sobre la seva situació actual.

En Marc fins els 6 anys va anar a l'escola ordinària i després, quan vam venir a viure a Girona, va anar a una escola de Girona. Ell feia la vida escolar de qualsevol nen, anava a l'escola al matí i tornava a la tarda, igual que els seus germans. Però, al cap d'un temps ens van aconsellar que el portéssim a un altre escola més adient per a ell. Quan va complir els 21 anys, va ingressar a una residència, però va seguir vivint a casa fins els 26 anys. Llavors, immediatament ens van donar una plaça per en Marc a una residència on viuria allà i on segueix residint actualment. S'està tota la setmana allà menys dimarts i dimecres, que està a casa amb tota la família.

11. Quines capacitats o discapacitats té en Marc?

Nosaltres sempre veiem que té moltes capacitats, però la seva deficiència és que no pot dur a terme cap de les capacitats que ell té. És complicat, però jo penso que és així.

12. Quin ha estat el comportament d'en Marc envers tu? Has pogut veure una evolució o sempre s'ha comportat igual?

El seu comportament sempre ha estat bo, suposo que pel fet de ser els seus pares la seva visió cap a nosaltres és d'estima. Més o menys sempre s'ha comportat igual, és un fill molt agraït i té una mirada que et transmet estima i felicitat sempre.

13. Com creus que t'ha canviat la vida el fet de tenir un fill/germà amb la síndrome d'Angelman?

Et canvia la vida completament, ja que moltes coses que pots fer amb els fills amb ell és impossible fer-les, ja que la mateixa societat t'ho impedeix. Per exemple, anar a menjar a fora o viatjar és impossible.

14. Has passat per proves (o altres) especials per tenir un fill, a causa de tenir un germà amb la síndrome d'Angelman? (NOMÉS GERMANS AMB FILLS)

Entrevista 2

A continuació trobareu l'entrevista composta per 14 preguntes.

Les preguntes on hi posa GERMANS, només les han de respondre els germans i les preguntes on hi trobeu PARES, només les han de respondre els pares d'en Marc. Les preguntes on no hi troben res entre parèntesis les han de respondre tots.

Nom: Arnau Pérez Alemany

Edat i data de naixement: 18.05.2001

Situació (fills): 0

Data de la realització de l'entrevista: 4.06.2018

1. Quina edat tenia en Marc quan tu vas néixer? (GERMANS)

15 anys

2. Quan vau començar a veure indicis o un comportament no habitual a en Marc? (PARES)

-

3. Com va ser el procediment del diagnòstic d'en Marc i la síndrome que li van detectar? (proves, visites al metge, etc.) (PARES)

-

4. Com va ser el procés d'adaptació de la notícia que en Marc patia el síndrome d'Angelman? (ben o mal rebuda)

Quan vaig néixer la notícia d'en Marc ja era acceptada. Sempre l'hem acceptat com un més de la família i mai l'hem rebutjat pelr la síndrome que pateix.

5. Quines conseqüències a nivell familiar (en els primers moments) va provocar la notícia? (canvis en la rutina, etc.)

Com que sóc el més petit, quan vaig néixer les rutines ja estaven ben adaptades. Actualment, com que només està a casa de dimarts a dijous, ens facilita més la vida rutinaria.

6. Quina evolució, física i mental, has vist a en Marc? Si has vist una evolució, explica tot el que recordis.

Tot i ser el més petit, he vist un gran canvi a en Marc. Per exemple, quan jo era petit en Marc estirava els cabells i no feian gaire cas als meus pares, per tant, ens complicava una mica la vida amb el seu comportament. Actualment, he vist un Marc molt diferent, ja que ara és molt més conscient del que fa i deixa de fer. També té unes característiques físiques més adultes i no de nen, com abans.

7. És expressiu? Quins sentiments mostra normalment?

És molt expressiu, ja que és com un bebè, quan té gana, vol jugar o qualsevol cosa s'expressa amb crits o gestos. En Marc normalment mostra sentiments de felicitat, en canvi, a vegades a mi o als meus germans ens mostra gelositat.

8. Quins gestos o accions realitza? Sempre ha realitzat els mateixos?

Quan està exaltat crida i aixeca els braços. Desde que jo vaig néixer sempre ha fet els mateixos gestos.

9. Quina és la influència d'en Marc en les activitats familiars? Normalment hi col·labora o no? Explica les activitats en les quals col·labora i en les que no.

Si l'activitat és a casa en Marc hi participa, però si és fora de casa no, ja que no se'l pot portar.

10. Quines han estat les situacions d'en Marc? (centres on ha residit, ha residit a casa, etc.). Explica tot el que sàpigues sobre la seva situació actual.

Desde que jo vaig néixer, ell vivia aquí a casa però fa uns quatre anys la Generalitat ens va donar una plaça perquè poguéssim viure al col·legi adaptat per persones amb discapacitats com la que en Marc pateix. Actualment viu al col·legi i ve a casa de dimarts a dijous.

11. Quines capacitats o discapacitats té en Marc?

En Marc no pot parlar, caminar bé i percebre coses, com ara els moments en els que ha de fer les necessitats.

12. Quin ha estat el comportament d'en Marc envers tu? Has pogut veure una evolució o sempre s'ha comportat igual?

El comportament d'en Marc ha canviat molt. Quan jo era petit havia de passar amb el cap tapat i m'havia d'apartar d'ell perquè m'estirava dels cabells o m'esgarrapava. Però, abans d'anar al centre on resideix ara, ell ja es portava bé amb mi i no hi havien problemes, tot i que, actualment agafa "rabietes" i m'esgarrapa perquè té gelos de mi, ja que ell està el centre mentre joestic a casa amb els pares.

13. Com creus que t'ha canviat la vida el fet de tenir un fill/germà amb la síndrome d'Angelman?

La vida m'ha canviat ja que t'has d'adaptar a ell i també has de saber que té un problema i el tipus de problema que té i les conseqüències que aquest comporta. Actualment estic més que adaptat, ja que per mi en Marc és com tenir un germà petit, tot i ser més gran que jo. També és un noi que t'estimula els sentiments.

14. Has passat per proves (o altres) especials per tenir un fill, a causa de tenir un germà amb la síndrome d'Angelman? (NOMÉS GERMANS AMB FILLS)

Entrevista 3

A continuació trobareu l'entrevista composta per 14 preguntes.

Les preguntes on hi posa GERMANS, només les han de respondre els germans i les preguntes on hi trobeu PARES, només les han de respondre els pares d'en Marc. Les preguntes on no hi troben res entre parèntesis les han de respondre tots.

Nom: Jordi Pérez Alemany

Edat i data de naixement: 19.11.1992

Situació (fills): 0

Data de la realització de l'entrevista: 20.06.18

- 1. Quina edat tenia en Marc quan tu vas néixer?**
7 anys.

- 2. Com va ser el procediment del diagnòstic d'en Marc i la síndrome que li van detectar? (proves, visites al metge, etc.) (PARES)**
-

- 3. Com va ser el procediment del diagnòstic d'en Marc i la síndrome que li van detectar? (proves, visites al metge, etc.) (PARES)**
-

- 4. Com va ser el procés d'adaptació de la notícia que en Marc patia el síndrome d'Angelman? (ben o mal rebuda)**
Ben rebuda.

- 5. Quines conseqüències a nivell familiar (en els primers moments) va provocar la notícia? (canvis en la rutina, etc.)**
Com que era molt petit no recordo les conseqüències.

- 6. Quina evolució, física i mental, has vist a en Marc? Si has vist una evolució, explica tot el que recordis.**
-

7. És expressiu? Quins sentiments mostra normalment?

És molt expressiu, es mostra content i carinyós amb els que l'envolten.

8. Quins gestos o accions realitza? Sempre ha realitzat els mateixos?

Normalment crida quan vol alguna cosa crida. Sí, sempre ha realitzat els mateixos.

9. Quina és la influència d'en Marc en les activitats familiars? Normalment hi col·labora o no? Explica les activitats en les quals col·labora i en les que no.

En Marc no pot participar en les activitats que realitzem.

10. Quines han estat les situacions d'en Marc? (centres on ha residit, ha residit a casa, etc.). Explica tot el que sàpigues sobre la seva situació actual.

Actualment està en una residència i dos dies a la setmana el tenim a casa.

11. Quines capacitats o discapacitats té en Marc?

El més important és que no pot fer res sol, és a dir, necessita constant ajuda i atenció.

12. Quin ha estat el comportament d'en Marc envers tu? Has pogut veure una evolució o sempre s'ha comportat igual?

Molt bo, com més grans ens fem més bé ens portem. Ha evolucionat a millor.

13. Com creus que t'ha canviat la vida el fet de tenir un fill/germà amb la síndrome d'Angelman?

He après a veure les coses amb una perspectiva diferent.

14. Has passat per proves (o altres) especials per tenir un fill, a causa de tenir un germà amb la síndrome d'Angelman? (NOMÉS GERMANS AMB FILLS)

Entrevista 4

A continuació trobareu l'entrevista composta per 14 preguntes.

Les preguntes on hi posa GERMANS, només les han de respondre els germans i les preguntes on hi trobeu PARES, només les han de respondre els pares d'en Marc. Les preguntes on no hi troben res entre parèntesis les han de respondre tots.

Nom: Noemí Pérez Alemany

Edat i data de naixement: 25.09.1988

Situació (fills): 1

Data de la realització de l'entrevista: 27.6.2018

1. Quina edat tenia en Marc quan tu vas néixer?

2 anys

2. Quan vau començar a veure indicis o un comportament no habitual a en Marc? (PARES)

-

3. Com va ser el procediment del diagnòstic d'en Marc i la síndrome que li van detectar? (proves, visites al metge, etc.) (PARES)

-

4. Com va ser el procés d'adaptació de la notícia que en Marc patia el síndrome d'Angelman? (ben o mal rebuda)

Gràcies als nostres pares l'adaptació d'en Marc sempre ha estat bona per tots i mai hi han hagut problemes quan ell està a casa amb nosaltres.

5. Quines conseqüències a nivell familiar (en els primers moments) va provocar la notícia? (canvis en la rutina, etc.)

Jo no he pogut notar grans canvis perquè quan vaig néixer en Marc ja hi era i per mi és el més normal de món perquè des del primer moment va ser acceptat com un germà.

- 6. Quina evolució, física i mental, has vist a en Marc? Si has vist una evolució, explica tot el que recordis.**

Ell sempre ha anat evolucionant positivament. Ho entén tot, sap distingir qui és de la seva família i qui no i com més gran es fa més tranquil es comporta. Físicament ha evolucionat a pitjor amb el tema de caminar.

- 7. És expressiu? Quins sentiments mostra normalment?**

És molt carinyós i és fa estimar moltíssim.

- 8. Quins gestos o accions realitza? Sempre ha realitzat els mateixos?**

Sí.

- 9. Quina és la influència d'en Marc en les activitats familiars? Normalment hi col·labora o no? Explica les activitats en les quals col·labora i en les que no.**

No col·labora en cap activitat familiar perquè no ens el podem emportar enlloc, ja que es posa molt nerviós. Només recordo que quan era més petit algun cop havia vingut a la piscina amb nosaltres.

- 10. Quines han estat les situacions d'en Marc? (centres on ha residit, ha residit a casa, etc.). Explica tot el que sàpigues sobre la seva situació actual.**

Abans en Marc vivia a casa, feia horari escolar de dilluns a divendres al Col·legi Joan Rius de Sant Gregori de 09h a 17h, cada dia venia un mini bus a buscar-lo a casa i el tornava. Fa, més o menys, 3 anys enrere ens van oferir una plaça fixe el mateix centre, i actualment només està a casa de dimarts a dijous i la resta de la setmana resideix al centre.

- 11. Quines capacitats o discapacitats té en Marc?**

Té la capacitat d'entendre tot el que li dius, però també té la discapacitat de ser totalment dependent.

- 12. Quin ha estat el comportament d'en Marc envers tu? Has pogut veure una evolució o sempre s'ha comportat igual?**

Amb mi sempre s'ha comportat súper bé. Com que he treballat com educadora en el col·legi d'en Marc, he après com tractar-lo i la nostre relació ha millorat molt.

13. Com creus que t'ha canviat la vida el fet de tenir un fill/germà amb la síndrome d'Angelman?

No penso que m'hagi canviat gaire, ja que quan jo vaig néixer en Marc ja hi era i per mi és el més normal de món tenir un germà com ell.

14. Has passat per proves (o altres) especials per tenir un fill, a causa de tenir un germà amb la síndrome d'Angelman?

Sí, em van fer l'amniocentesis però perquè vaig ser atesa en una clínica privada. Si hagués anat a una clínica pública, segurament no m'ho haguessin fet, ja que el doctor que va atendre la meva mare en el seu moment ens va confirmar que no és hereditari.

Entrevista 5

A continuació trobareu l'entrevista composta per 14 preguntes.

Les preguntes on hi posa GERMANS, només les han de respondre els germans i les preguntes on hi trobeu PARES, només les han de respondre els pares d'en Marc. Les preguntes on no hi troben res entre parèntesis les han de respondre tots.

Nom: Víctor Pérez Alemany

Edat i data de naixement: 12.10.1984

Situació (fills): 0

Data de la realització de l'entrevista: 25.06.2018

1. Quina edat tenia en Marc quan tu vas néixer? (GERMANS)

En Marc és el segon fill i jo el primer, per tant en Marc encara no havia nascut.

2. Quan vau començar a veure indicis o un comportament no habitual a en Marc? (PARES)

-

3. Com va ser el procediment del diagnòstic d'en Marc i la síndrome que li van detectar? (proves, visites al metge, etc.) (PARES)

-

4. Com va ser el procés d'adaptació de la notícia que en Marc patia el síndrome d'Angelman? (ben o mal rebuda)

Va ser ben rebuda, però jo que són l'únic germà més gran que en Marc puc dir que en aquell moment, com que era molt petit, el veia com el meu germà i era poc capaç de plantejar-me més coses.

5. Quines conseqüències a nivell familiar (en els primers moments) va provocar la notícia? (canvis en la rutina, etc.)

Gràcies als nostres pares, nosaltres quasi no vam tenir conseqüències. Mai vam deixar de realitzar activitats, però a vegades un dels pares es quedava cuidant en Marc i l'altre venia amb nosaltres, la resta de germans.

- 6. Quina evolució, física i mental, has vist a en Marc? Si has vist una evolució, explica tot el que recordis.**

Personalment, he vist molta evolució. Per exemple, com que ens ha anat coneguent, quan ens veu ens abraça, sobretot a l'àvia, sempre que la veu vol abraçar-la i estar amb ella.

- 7. És expressiu? Quins sentiments mostra normalment?**

És molt expressiu, sobretot mostra afecte i estimació. Però si no té un bon dia sol ser més agressiu i a vegades esgarrapa o t'agafa molt fort.

- 8. Quins gestos o accions realitza? Sempre ha realitzat els mateixos?**

Sempre fa els mateixos crits i també alguna abraçada.

- 9. Quina és la influència d'en Marc en les activitats familiars? Normalment hi col·labora o no? Explica les activitats en les quals col·labora i en les que no.**

És complicat realitzar alguna activitat amb ell fora de casa, ja que és un nen molt nerviós.

- 10. Quines han estat les situacions d'en Marc? (centres on ha residit, ha residit a casa, etc.). Explica tot el que sàpigues sobre la seva situació actual.**

Ara mateix està en un centre i allà el cuiden i també pot fer activitats adaptades per persones discapacitades com en Marc.

- 11. Quines capacitats o discapacitats té en Marc?**

En Marc no pot parlar i tampoc pot realitzar cap activitat sol, com per exemple vestir-se, dutxar-se, menjar, etc. Una de les capacitats és que es fa estimar, és un nen molt carinyós i que et transmet molt d'amor quan ell vol.

- 12. Quin ha estat el comportament d'en Marc envers tu? Has pogut veure una evolució o sempre s'ha comportat igual?**

-

- 13. Com creus que t'ha canviat la vida el fet de tenir un fill/germà amb la síndrome d'Angelman?**

Tenir un germà com en Marc et fa ser més fort, et fa tenir la capacitat de ser més obert de ment, saber escoltar i també valorar més les persones com en Marc.

- 14. Has passat per proves (o altres) especials per tenir un fill, a causa de tenir un germà amb la síndrome d'Angelman? (NOMÉS GERMANS AMB FILLS)**

