



6th International IPWSO Conference  
Cluj-Napoca 21.06.07 - 24.06.07  
"Coming here, you will discover yourself, discovering others"  
Romanian Prader-Willi Association

ASOCIACIÓN MADRILEÑA  
PARA EL SÍNDROME DE  
PRADER-WILLI



## UPDATE OF CLINICAL CORRELATIONS OF GENOTYPES IN PWS

Daniel J. Driscoll, M.D., Ph.D.

Pediatric Genetics, University of Florida College of Medicine, Gainesville, FL, USA

Prader-Willi syndrome (PWS) is a contiguous gene syndrome resulting from the loss of paternal expression of 5 protein coding genes and 5 classes of box C/D small nucleolus RNA (snoRNA) genes. The 3 main molecular classes of PWS are large deletions (4 - 4.5 Mb), maternal uniparental disomy (UPD) 15 and imprinting defects (ID). Each molecular class has subclasses. In addition, there are rare chromosomal rearrangements that account for < 1% of cases.

Genotype-phenotype correlations have been done comparing deletions and UPDs. Significant differences have been found (e.g., higher verbal IQ scores and increased psychiatric problems in UPD). However, the overall differences between these 2 molecular classes are less striking than that found for Angelman syndrome.

Recently several groups have reported differences in behavior and psychological problems in type 1 vs type 2 deletions, but there is not complete agreement regarding the extent of the differences between these 2 main types of deletions. Furthermore, the samples sizes are still small. Adding to the difficulty in interpreting the data is that the size of the large deletions may be more heterogeneous than previously thought. In addition, there is some controversy as to the clinical significance of being hemizygous for the 4 non-imprinted genes (*GCP5*, *CYFIP1*, *NIPA2* and *NIPA1*) in proximal 15q11.

Comprehensive clinical data is lacking for the ID group due to the rarity of this molecular class. However, from the information available there does not seem to be a clinical difference between the small imprinting center (IC) deletion patients and those with epimutations. In addition, it appears that ID patients are very similar phenotypically to UPD patients which would be what has been found for Angelman syndrome.

The rare chromosomal rearrangements (inversions, and balanced and unbalanced translocations) in 15q11.2 have given us insight as to the potential role of certain genes in the PWS region due to the unique genetic material that is present and absent in these patients. Some of these individuals have classical PWS while others have some "PWS-like" features, but are missing key classical features. These unique rearrangements have implicated a major role for the *HBII-85* snoRNA gene in the PWS phenotype while relegating the *HBII-52* snoRNA gene to a more minor role.



6th International IPWSO Conference  
Cluj-Napoca 21.06.07 - 24.06.07  
"Coming here, you will discover yourself, discovering others"  
Romanian Prader-Willi Association

ASOCIACIÓN MADRILEÑA  
PARA EL SÍNDROME DE  
PRADER-WILLI



## ACTUALIZACIÓN DE LAS CORRELACIONES CLÍNICAS DE LOS GENOTIPOS EN SPW

Daniel J. Driscoll, M.D., Ph.D.

Pediatric Genetics, University of Florida College of Medicine, Gainesville, FL, USA

*Traducido por: Mariona Nadal*

El Síndrome de Prader-Willi (SPW) es un síndrome genético contiguo resultante de la pérdida de la expresión paterna de 5 genes de codificación de proteínas y 5 clases de los genes pequeños del RNA del nucleolo de la caja C/D (snoRNA). Las 3 principales clases moleculares del SPW son largas deleciones (4 - 4,5 Mb), disomía uniparental materna (UPD) 15 y defectos del imprinting (ID). Cada clase molecular tiene subclases. Además, hay extraños reordenamientos cromosómicos que explican menos del 1% de los casos.

Las correlaciones genotipo-fenotipo se han hecho comparando deleciones y UPS. Se han encontrado diferencias significativas (p. ej., puntuaciones más altas en los coeficientes verbales y mayores problemas psiquiátricos en UPD). Sin embargo, las diferencias totales entre estas 2 clases moleculares son menos llamativas que las encontradas en el Síndrome de Angelman.

Recientemente, varios grupos han divulgado diferencias en los problemas de comportamiento y psicológicos en las deleciones de tipo 1 y tipo 2, pero no hay acuerdo unánime respecto al grado de diferencias entre estos dos principales tipos de deleción. Además, los tamaños de las muestras siguen siendo pequeños. Añadido a la dificultad de interpretar los datos, el tamaño de las deleciones puede ser más heterogéneo de lo inicialmente imaginado. Además, hay cierta controversia en cuanto al significado clínico de ser hemizigota para los 4 genes sin imprinting (*GCP5*, *CYFIP1*, *NIPA2* y *NIPA1*) en el proximal 15q11.

No hay datos clínicos completos para el grupo ID debido a la rareza de esta clase molecular. Sin embargo, desde la información disponible, no parece que haya diferencias clínicas entre los pacientes con deleción del centro pequeño del imprinting (IC) y los que tienen epimutaciones. Además, parece que los pacientes con ID son muy similares, fenotípicamente, a los pacientes con UPD, que sería lo que se ha encontrado para el Síndrome de Angelman.

Los reordenamientos cromosómicos extraños (inversiones, y traslocaciones balanceadas y desequilibradas) en 15q11.2 nos han dado la idea del rol potencial de ciertos genes en la región SPW debido al material genético único presente y ausente en estos pacientes. Algunos de estos individuos tienen SPW clásico, mientras que otros tienen características tipo SPW, pero no presentan características clásicas claves. Estos reordenamientos únicos han implicado un mayor rol para el gen snoRNA HBII-85 en el fenotipo SPW mientras que han relegado al gen snoRNA HBII-52 a un rol mucho menor.