

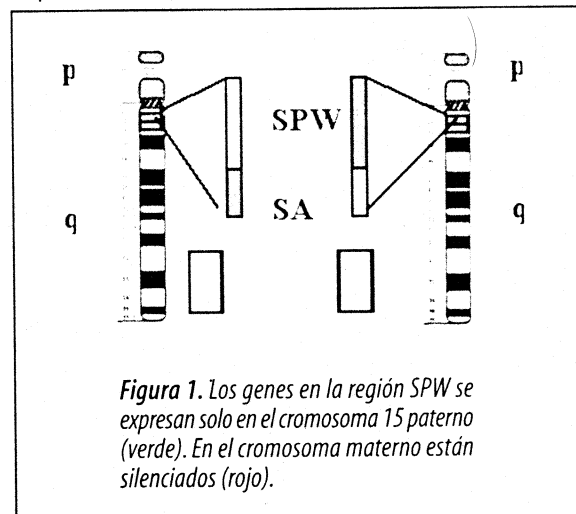
GENÉTICA EN EL SÍNDROME DE PRADER WILLI. MECANISMOS GENÉTICOS

Dr. David Poyatos Andújar

Departamento de Biología Celular. UAB - Barcelona

En 1981 se observó mediante técnicas citogenéticas de alta resolución la ausencia de la región 15q11-q13 en pacientes con síndrome de Prader Willi (SPW), asociando esta alteración cromosómica con el síndrome (Ledbetter et al. 1981). Sin embargo, se vio que esta misma deleción también causaba el Síndrome de Angelman (SA). Esta coincidencia causó un dilema que se resolvió al demostrar que la deleción en el SPW ocurría en el cromosoma de origen paterno, mientras que la deleción en el SA ocurría en el cromosoma 15 de origen materno. Además de por deleción 15q11-q13, en algunos pacientes SPW pudo observarse mediante técnicas moleculares que presentaban solo regiones del cromosoma 15 procedentes de la madre y ninguna del padre, situación denominada disomía uniparental materna. A partir de estas observaciones se dedujo que los genes responsables del SPW solo son activos en el cromosoma 15 de origen paterno y están próximos a los genes responsables del SA, que solo están activos en el cromosoma 15 de origen materno (Fig. 1), relacionando estos síndromes con el mecanismo de la impronta genómica.

La impronta es un mecanismo epigenético por el cual un gen o grupo de genes son modificados diferencialmente según sean heredados del padre o de la madre. De modo que un alelo de un gen es activo solamente en el cromosoma paterno, mientras que en el cromosoma materno el alelo está silenciado. Se han descrito pacientes en los cuales se ve alterado este mecanismo, bien sea por microdeleción del centro regulador de la impronta (CI) o por causas de momento desconocidas que influyen en la impronta.



En conjunto, el SPW es una enfermedad genética compleja causada por diferentes mecanismos genéticos que resultan en la ausencia física o funcional de genes que se expresan solo a partir del cromosoma 15 paterno, y que no pueden ser complementados al estar estos mismos genes silenciados en el cromosoma 15 materno.

Los mecanismos genéticos responsables de causar el SPW son:

Deleción paterna de la región 15q11-q13. Esta alteración cromosómica se observa en el 70% de los pacientes SPW. Implica la pérdida en el cromosoma 15 paterno de un fragmento de ADN de 4Mb que contiene genes responsables del SPW (Fig. 2). Ocurre de novo en la línea germinal masculina por mecanismos de recombinación homóloga desigual entre secuencias repetidas que flanquean los puntos de rotura BP1, BP2 y BP3. Las deleciones de BP1 a BP3 se denominan de clase I y ocurren en el 40% de los pacientes, las deleciones de BP2 a BP3 se denominan de clase II y ocurren en el 60% de los pacientes.

Disomía uniparental materna. Se observa en el 20-25% de los pacientes. Implica la herencia de dos cromosomas 15 de la madre y ninguno del padre. Ocurre por error en el reparto de cromosomas durante la división celular. Se proponen varios mecanismos:

Corrección de una trisomía: un error de no-disyunción meiótica en la línea germinal femenina genera un oocito con dos cromosomas 15. Su fecundación por un espermatozoide normal produce un cigoto con trisomía 15. La trisomía 15 es letal para el embrión, pero en algunas ocasiones puede ocurrir su corrección por no-disyunción mitótica. Si se produce la pérdida del cromosoma 15 de origen paterno, un tercio de los casos, se manifestará el SPW por disomía uniparental materna, mientras que

si se produce la pérdida de uno de los cromosomas 15 maternos resultará un embrión normal. Ocurre en la mayoría de los pacientes y causa heterodisomía materna.

Corrección de una monosomía: Un error de no-disyunción meiótica en la línea germinal masculina puede producir un espermatozoide nulisómico (le falta el cromosoma 15). Si fecunda un oocito normal produce un cigoto monosómico, que solo tiene el cromosoma 15 materno. Este cigoto no es viable, pero la duplicación mitótica de este cromosoma puede teóricamente corregir la línea celular causando disomía uniparental materna.

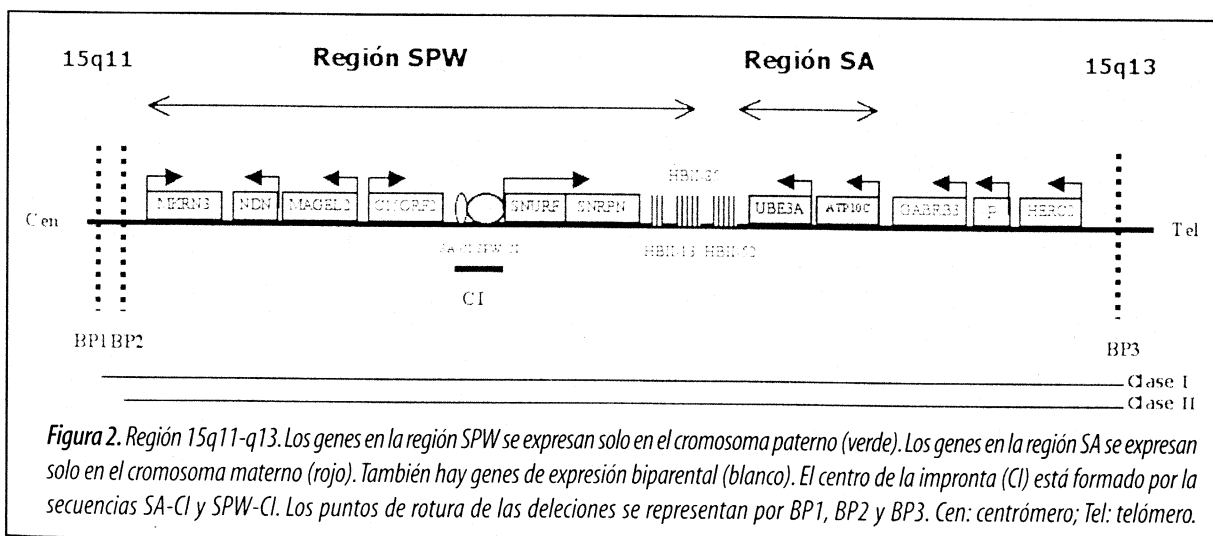
Complementación gamética: Es el menos frecuente y resultaría de la no-disyunción simultánea del cromosoma 15 en ambos progenitores. La fecundación de un oocito disómico por un espermatozoide nulisómico formaría un cigoto con dos cromosomas 15 maternos, desarrollándose un feto con SPW por disomía uniparental materna.

Defecto de impronta. Se observa en el 1% de los pacientes. Implica la herencia de un cromosoma 15 paterno con impronta materna. Ocurre por error en el mecanismo de cambio de impronta materna a paterna en la línea germinal masculina. Impide que se expresen genes que deberían haberse activado en la región SPW. La mutación responsable del defecto de impronta es por microdelección de CI, aunque hay pacientes en los que no se ha identificado ninguna mutación.

Región 15q11-q13

El análisis de la región 15q11-q13 ha permitido identificar una serie de genes y secuencias responsables del SPW (Fig. 2). El número y la identidad no se conocen completamente, pero se piensa que puede haber por lo menos 12 transcritos de expresión paterna. Siete son nuevas secuencias identificadas WI-15897, WI-15028, WI-13791, stsG12920, stsG3346, sts-N21972 y A005C48 y cinco ya se conocían MKRN3 (ZNF127), MAGEL2, NDN, SNURF-SNRPN e IPW. Además dentro de los intrones del locus SNURF-SNRPN se han identificado una serie de ARNs pequeños nucleolares (snoARNs) que pueden ser importantes en el fenotipo SPW. Qué función pueden realizar estos genes no se sabe del todo, lo cierto es que forman parte de estructuras complejas como el spliceosoma, que participa en el procesamiento de ARN mensajeros, de modo que su mal funcionamiento puede interferir en la síntesis de proteínas de muy diverso tipo.

En esta región también se encuentran una serie de genes no regulados por la impronta, GABRB3, GABRA5, GABRG3, P y HERC2, relacionados con la epilepsia, la hipopigmentación y el transporte vesicular, que pueden ejercer indirectamente algún efecto en el fenotipo del paciente.



GENÉTICA EN EL SÍNDROME DE PRADER WILLI. MECANISMOS GENÉTICOS

Dr. David Poyatos Andújar

Departamento de Biología Celular UAB Barcelona

Bibliografía

- Buiting K, Gross S, Lich C, Gillissen-Kaesbach G, el-Maarri O, Horsthemke B, 2003. Epimutations in Prader-Willi and Angelman syndromes: a molecular study of 136 patients with an imprinting defect. *Am J Hum Genet* 72:571-7
- Butler MG, Palmer CG, 1983. Parental origin of chromosome 15 deletion in Prader-Willi syndrome. *Lancet* 1:1285-6
- Cavaille J, Buiting K, Kiefmann M, Lalande M, Brannan CI, Horsthemke B, Bachelier JP, Brosius J, Huttenhofer A, 2000. Identification of brain-specific and imprinted small nucleolar RNA genes exhibiting an unusual genomic organization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:14311-6
- Christian SL, Robinson WP, Huang B, Mutirangura A, Line MR, Nakao M, Surti U, Chakravarti A, Ledbetter DH, 1995. Molecular characterization of two proximal deletion breakpoint regions in both Prader-Willi and Angelman syndrome patients. *Am J Hum Genet* 57:40-8
- de los Santos T, Schweizer J, Rees CA, Francke U, 2000. Small evolutionarily conserved RNA, resembling C/D box small nucleolar RNA, is transcribed from PWCR1, a novel imprinted gene in the Prader-Willi deletion region, which is highly expressed in brain. *Am J Hum Genet* 67:1067-82
- Dittrich B, Robinson WP, Knoblauch H, Buiting K, Schmidt K, Gillissen-Kaesbach G, Horsthemke B, 1992. Molecular diagnosis of the Prader-Willi and Angelman syndromes by detection of parent-of-origin specific DNA methylation in 15q11-13. *Hum Genet* 90:313-5
- Hall JG, 1990. Angelman's syndrome, abnormality of 15q11-13, and imprinting. *J Med Genet* 27:141
- Knoll JH, Nicholls RD, Magenis RE, Graham JM Jr, Lalande M, Latt SA, 1989. Angelman and Prader-Willi syndromes share a common chromosome 15 deletion but differ in parental origin of the deletion. *Am J Med Genet* 32:285-90
- Ledbetter DH, Riccardi VM, Airhart SD, Strobel RJ, Keenan BS, Crawford JD, 1981. Deletions of chromosome 15 as a cause of the Prader-Willi syndrome. *N Engl J Med* 304:325-9
- Lee S, Wevrick R, 2000. Identification of novel imprinted transcripts in the Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome deletion region: further evidence for regional imprinting control. *Am J Hum Genet* 66:848-58
- Nicholls RD, Knoll JH, Butler MG, Karam S, Lalande M, 1989. Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in nondeletion Prader-Willi syndrome. *Nature* 342:281-5
- Ungaro P, Christian SL, Fantes JA, Mutirangura A, Black S, Reynolds J, Malcolm S, Dobyns WB, Ledbetter DH, 2001. Molecular characterisation of four cases of intrachromosomal triplication of chromosome 15q11-q14. *J Med Genet* 38:26-34