

Capítulo II

ASPECTOS GENÉTICOS DEL SÍNDROME DE PRADER-WILLI

DAVID POYATOS ANDÚJAR ⁽¹⁾
MIRIAM GUITART FELIUBADALÓ ⁽²⁾
M. DOLORS COLL SANDIUMENGE ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Universidad Autónoma de Barcelona. Departamento de Biología Celular y Fisiología (Bellaterra)

⁽²⁾ Corporación Sanitaria Parc Taulí. Laboratorio Genética (Sabadell)

1. INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Prader-Willi (SPW) es un defecto de nacimiento con base genética que ocurre de forma esporádica. Se da una incidencia de 1 de cada 10.000 recién nacidos. Fue descrita por primera vez en 1956 por Prader en un pequeño grupo de chicos que presentaba obesidad, baja estatura, retraso mental y con historia de hipotonía neonatal. Otras características clínicas se han descrito (Holm *et al.*, 1993), pero la obesidad extrema y los problemas de salud asociados con esta obesidad son los rasgos más significativos en estos pacientes.

Se sospecha que una alteración funcional del hipotálamo (región del cerebro que controla, entre otras funciones, el hambre y la saciedad) podría ser responsable de algunas de las manifestaciones clínicas, pero estudios del hipotálamo en autopsias aún no han revelado alteraciones morfológicas.

Fue mediante estudios cromosómicos como el grupo de Ledbetter en 1981 pudo observar que la presencia de pequeñas deleciones en el brazo largo del cromosoma 15 causaba el SPW. Butler y Palmer (1983) determinaron que la deleción se localizaba en el cromosoma 15 procedente del padre. Posteriormente Nicholls (1989) analizando la región 15q11-q13 mediante técnicas moleculares pudo observar que algunos pacientes presentaban solo regiones del cromosoma 15 procedentes de la madre y ninguna del padre, llamándose a esta situación disomía uniparental materna.

Paralelamente a estos estudios se observó que una enfermedad clínicamente distinta, el Síndrome de Angelman (SA), presentaba las mismas alteraciones moleculares pero de

origen materno. Estos hechos condujeron a relacionar el mecanismo de *imprinting genómico* con estos síndromes.

El *imprinting* es un proceso por el cual unos genes o grupos de genes son modificados diferencialmente según sean heredados del padre o de la madre, y ello implica que tengan una expresión diferencial. Algunos genes sólo se expresarán a partir del cromosoma 15 paterno y otros sólo a partir del cromosoma 15 materno.

Estos hechos pusieron de manifiesto que el origen del SPW se debe a la ausencia o falta de expresión de una serie de genes localizados en el cromosoma 15 heredado del padre. En esta región se han identificado hasta el momento los genes ZNF127, NEC-DIN, SNRPN e IPW, y las secuencias PW71, PAR1 y PAR5, pero aún no se conoce bien cómo funcionan y posiblemente haya todavía más genes implicados. Si está claro que la ausencia o falta de estos genes está causada por: delección de la región 15q11-q13 paterna, disomía uniparental materna o mutación de *imprinting*.

Actualmente, para el diagnóstico molecular del SPW se dispone de una serie de técnicas citogenéticas y moleculares que permiten caracterizar las principales alteraciones genéticas que originan este síndrome. Esto permite confirmar el diagnóstico clínico así como, orientar y ofrecer un consejo genético a las familias de modo que puedan decidir sobre su planificación familiar.

Es cierto que aún y a corto plazo no se puede ofrecer una terapia génica para tratar el SPW. Ello en parte es debido a que son muchos los genes implicados, no se conocen todos ellos y a que los genes identificados hasta ahora no se conoce completamente cómo funcionan. No obstante son numerosos los grupos de investigación que están trabajando en este campo y es de esperar que en un futuro no muy lejano se disponga de tratamientos que puedan corregir los errores celulares y permitan mejorar o curar a las personas afectadas de SPW al restablecer aquellas funciones perdidas o mal establecidas. Aún así, hasta que llegue ese día hay que tener en cuenta que el día a día de nuestro esfuerzo, cuidado, atención, paciencia y cariño es la mejor terapia que les podemos ofrecer.

2. PRINCIPALES ALTERACIONES GENÉTICAS (ORIGEN DEL SPW)

Las alteraciones genéticas que originan el SPW tienen como causa común la pérdida o inactivación de genes paternos en la región 15q11-q13 del cromosoma 15. El tipo de alteraciones genéticas descritas hasta el momento (figura 1) y la frecuencia hallada entre los pacientes, son las siguientes:

<u>Tipo de alteración</u>	<u>Frecuencia</u>
Delección "de novo" en el cromosoma 15 paterno	70%
Disomía uniparental del cromosoma 15 materno	25%
Alteración del <i>imprinting</i>	3-5%
Reorganizaciones cromosómicas (translocaciones, inversiones, etc.)....	1%