

Fig. 6. Protocolo de diagnóstico molecular.

4. HERENCIA

La herencia del SPW no sigue un modelo simple como podría ser una transmisión *autosómica recesiva* (es necesario que los dos alelos de un gen estén alterados para que se manifieste la enfermedad), *autosómica dominante* (basta con que un alelo del gen este alterado) o *ligada al sexo* (se manifiesta en hombres siendo las mujeres portadoras), ya que este tipo de herencias no pueden explicar la variedad de manifestaciones que presenta el SPW, ello en parte es debido a que deben ser varios los genes implicados. Por otra parte, muchas de las alteraciones moleculares que lo originan son comunes con el SA. Estos hechos hicieron pensar que podría estar implicado el fenómeno del imprinting genómico (Reik *et al.*, 1987). Se observó que el fragmento deleciónado en el SPW y SA era el mismo, tan solo difería en su origen parental, deleción paterna en SPW y deleción materna en el SA. De este modo se aceptó la idea de que un mecanismo epigenético estaba asociado a la etiología de estos síndromes.

Las disomías uniparentales apoyan la idea de que el cromosoma 15 presenta regiones que se comportan de forma diferente según procedan del padre o la madre. Ciertos genes sólo se expresan a partir del cromosoma paterno. Por ello son necesarios ambos para el normal desarrollo embrionario.

Sin embargo el imprinting genómico no es el único mecanismo responsable de la etiología de estos síndromes. Algunos autores como Kousseff *et al.*, 1987, apoyan una condición de síndrome de genes contiguos, y Donlon, 1988, está a favor de múltiples *loci* ordenados linealmente con un componente recesivo. Quizás el modelo de Kennerknecht, 1992, es el que más se aproxima a la explicación de estos síndromes. Según este modelo serían dos los mecanismos responsables: por una parte una mutación cromosómica o génica específica y por otra un mecanismo epigenético inespecífico, siendo necesarios ambos para que se den las manifestaciones clínicas. Las observaciones que apoyan este modelo serían:

1. Diferente origen parental de la deleción de novo en 15q11-q13 que es común en ambos síndromes.
2. Disomía uniparental de la misma región en pacientes SPW y SA sin deleción.
3. Casos familiares con un fenotipo heredable basado en genes SPW y SA hipotéticos.

Si tenemos en cuenta que los pacientes SPW no se reproducen, la transmisión sólo puede ocurrir a través de portadores normales. Se postula que la mutación específica *per se* no resulta en la expresión clínica del SPW, y depende por tanto del imprinting genómico para que se manifieste.

Por otra parte hay que tener en cuenta que los SPW y SA no son necesariamente fenotipos alternativos, puesto que afectan a genes diferentes. Es la falta de genes SPW específicos lo que da lugar a la manifestación clínica del SPW. Y la falta de genes específicos SA da lugar al SA. Estos genes aunque próximos ocuparían posiciones bien delimitadas como podemos ver en el mapa genético (figura 7) que representa la posición que ocupan los genes identificados hasta el momento en la región 15q11-q13.

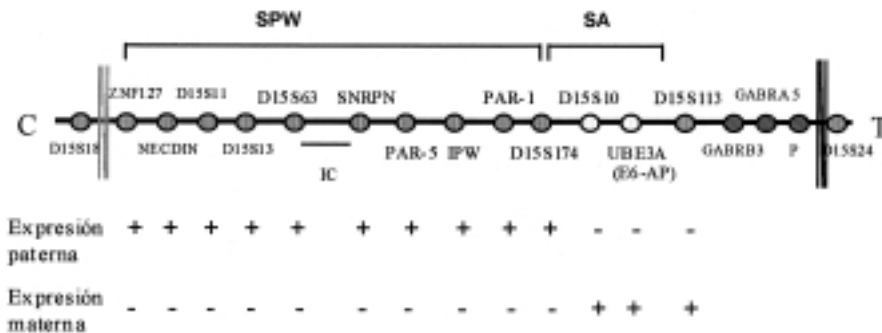


Fig. 7. Mapa genético SPW/SA.

4.1. Genes y secuencias génicas asociadas al SPW

NECDIN: codifica una proteína nuclear que se expresa en neuronas del cerebro, MacDonald y Wevrick, 1997.

SNRPN: gen que codifica una proteína (snRNP) que participa en la eliminación de intrones (splicing) de los pre-ARNm. No se conoce su función exacta, Glenn *et al.*, 1996.

ZNF127: gen que codifica una proteína reguladora con dominios en dedos de zing.

IC: centro de imprinting, secuencia que determina el cambio de imprinting en la línea germinal.

IPW: no codifica proteína, es un ARN que podría regular el imprinting, Wevrick *et al.*, 1994.