

LA GENÉTICA DEL SÍNDROME DE PRADER WILLI

Una explicación para todos

Por Linda Keder, Editora, The Gathered View - *(Reprinted from The Gathered View, March-May 2000)*
 Traducción al español- Dra. María Beatriz NP. de Herreros

Permission for reprint courtesy of PWSA-USA

(Mi agradecimiento a la Dra. Suzanne Cassidy, Dr. Dan Driscoll y Dr. David Ledbetter por revisar este artículo y ayudarme a entender mejor y describir esta información para las familias y otros no-genetistas). - Linda Keder)

Cuando el mundo médico aprendió acerca del síndrome de Prader Willi en 1956, los médicos no sabían a qué se debían las características y los problemas que conocemos como síndrome de Prader Willi. Es en los últimos 20 años, que los investigadores han descubierto que los cambios genéticos a nivel del cromosoma 15, son los responsables del síndrome.

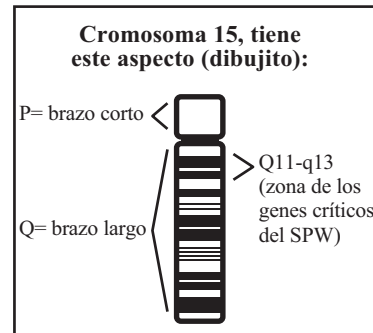
En 1981 el doctor David Ledbetter y sus colegas reportaron un descubrimiento decisivo: descubrieron que muchas personas con el SPW tenían una falta del mismo segmento de sus cromosomas. Ellos descubrieron que la delección (falta de un pedazo) estaba en el cromosoma 15 y que era la causa en más del 50% de los PW. Desde entonces se han hecho una serie de descubrimientos con respecto a los genes envueltos en el síndrome de Prader Willi. Gracias a su perseverancia sabemos que hay varias formas genéticas de este complejo desorden y tenemos tests que pueden confirmar casi todos los casos.

Cromosomas y Genes: Las bases

Para comprender la genética del SPW, primero hay que tener una base de qué son los genes y cromosomas. Los cromosomas son estructuras minúsculas presentes en casi todas las células de nuestro cuerpo. Ellos son paquetes de genes que heredamos de nuestros padres. Los genes contienen todas las instrucciones en detalle que nuestro cuerpo necesita para crecer, desarrollarse y funcionar adecuadamente—nuestro ADN.

Genes específicos dirigen a nuestras células para producir proteínas, enzimas y otras sustancias esenciales. Cada gen está ubicado en un cromosoma específico. La meta del proyecto Genoma Humano, una investigación a nivel internacional, es justamente identificar y localizar cada uno de estos genes.

La mayoría de las células de nuestro cuerpo contienen 46 cromosomas—23 heredados de nuestra madre y 23 heredados de nuestro padre. (El óvulo y el espermatozoide solo contienen 23 cromosomas cada uno, ya que es la unión de los mismos la que producen el huevo que será el bebé, al unirse en el momento de la concepción). Veintidós de los 23 pares de cromosomas son llamados por números basándose en el tamaño de los mismos (el par de cromosomas nº 1 es el más grande y el par 22 el más pequeño). Los dos cromosomas de cada par contienen los mismos genes (un set de la madre y un set del padre). Los cambios que ocurren en el síndrome de Prader Willi se producen en el cromosoma nº 15. El par de cromosomas



nº 23 es el par de cromosomas sexuales y se los llama con letras; XX, para la niña y XY para el varón.

En la formación de los óvulos y los espermatozoides son comunes los cambios o errores. Algunos de estos cambios no tendrán efecto alguno cuando se conciba el bebé, algunos causarán un aborto espontáneo y algunos, como en el caso de Prader Willi, producirán muchos cambios en el modo en el que el bebé funciona y se desarrolla. Mientras que muchos desórdenes genéticos son hereditarios (transmitidos de padres a hijos) y son causados por cambios a nivel de un gen, Prader Willi es más complejo.

Los investigadores han descubierto que:

- **Hay más de un gen comprometido en el SPW**, y estos genes están en un área del cromosoma llamado "brazo largo" del cromosoma 15 - en una región llamada 15q11-13. Los científicos aun no saben cuantos y cuales específicamente son los genes comprometidos.
- **Hay por lo menos tres errores diferentes a nivel cromosómico**, que pueden hacer que estos genes no trabajen y eso causa las características del síndrome de Prader Willi.
- **Los dos errores más comunes que causan el SPW, pueden ocurrir en cualquier concepción** - en otras palabras, usualmente no es una condición hereditaria; solo ocurre.

El Misterio de la Impronta Genómica

Durante los años 80, llamo la atención de los científicos el hecho de que algunas personas con las características del SPW, no tenían la delección en el cromosoma 15 (no les faltaba un pedazo) y otras personas que tenían esa delección tenían otras características de otro síndrome. El próximo avance se dio cuando el doctor Robert

Nicholls y su grupo de investigadores, en 1989, descubrieron que PW es un ejemplo de Impronta Genómica, un proceso bien conocido en la genética de las plantas, pero nunca descrito en los humanos.

Lo que esto significa es que algunos de nuestros genes deben venir de un padre específico para poder funcionar (normalmente los genes funcionan no importa de que padre vengan). A estos genes se los llama improntas—ellos se activan o no dependiendo de si viene de papá o mamá. En la zona que los científicos llaman “región Prader Willi” del cromosoma 15 (zona donde se produce la delección) existen dos o más genes que deben venir del padre para que se activen y funcionen. En el síndrome de Prader Willi estos genes tan importantes o no están o no están correctamente improntados, en el cromosoma que vino del padre. (Ver “Las tres formas genéticas del SPW”, más abajo).

En la misma zona del cromosoma 15q11-13, también hay un gen que debe provenir de la madre para que se active. Cuando este gen no está o no está correctamente improntado en el cromosoma 15 que proviene de la madre, esto resulta en un síndrome diferente que se llama síndrome de Angelman (AS). Gracias a este descubrimiento se pudieron explicar los casos de personas con delección del cromosoma 15 y que no tenían características del SPW - eso era porque la delección estaba en el cromosoma 15 procedente de la madre. Porque los defectos genéticos ocurren en la misma región del cromosoma 15 en los síndromes de PW y AS, pero en el caso de PW, en el cromosoma 15 proveniente del padre y en AS en el proveniente de la madre, estos síndromes son a veces llamados “hermanos”, aunque sus características no son parecidas.

ESTUDIOS GENETICOS PARA EL SPW

La genética del SPW es bastante compleja y es por eso que generalmente se necesita más de un estudio para saber si el paciente tiene el síndrome y qué tipo tiene. Los estudios que son usados para diagnosticar el SPW son descritos en la tabla de abajo. Cuáles se utilizaran y en que orden depende de muchos factores en cada caso individual.

El estudio genético requiere sangre del paciente y probablemente de uno de los padres.

Las familias deben considerar el estudio genético para el SPW en caso de:

- Tener un bebé con hipotonía (blandito), succión débil y –si es varón- testículos no descendidos.
- Un niño o un adulto con características del SPW, como figura en la lista de Criterios de Diagnóstico del SPW (disponible en la dirección de Web de la PWSA (www.pwsausa.org)) o
- Un niño sin diagnóstico que fue testado para SPW usando más antiguos que los actuales.

Consideraciones de los Tests

¿Qué tests genéticos se deben hacer y en qué orden?

El enfoque de los tests que deben hacerse en cualquier caso, dependerá de una serie de factores como; qué tests ya se hicieron, cuáles son los disponibles en cada país, si está disponible la sangre de ambos padres, etc. El estudio cromosómico se realiza típicamente, en cualquier caso - pero el orden de los otros tests y los resultados, determinarán cuántos y cuáles se harán. En 1996 dos grupos de genética de USA, trabajaron juntos para desarrollar guías de diagnóstico de SPW y S. de Angelman. Sus recomendaciones han sido publicadas y están en Internet (www.faseb.org/genetics/acmg/pol-22.htm). En la mayoría de los casos ellos recomiendan continuar realizando los tests hasta que se encuentre la causa genética del SPW.

Algunas posibilidades:

1) Si un médico con experiencia sospecha el SPW en un niño mayor o un adulto que reúne los Criterios de Diagnóstico para el SPW, el estudio de FISH debe ser el primero en realizarse porque está ampliamente disponible y porque detecta la mayoría de los casos de SPW. Si el FISH es positivo, o sea detecta la delección, se confirma el S. de Prader Willi y no se requiere de ningún otro test. Si el FISH es negativo (no se detecta ninguna delección), el próximo paso sería realizar el test de metilación del ADN. Este es un test relativamente nuevo que puede diagnosticar el 99% de las personas con SPW, pero no nos informa si es por delección, Disomía Uniparental o mutación de Impronta. Si luego de un FISH negativo, el test de metilación confirma el SPW, se debe seguir investigando para saber si la causa genética es DUP o mutación de Impronta. Si la DUP es negativa, se trata de una mutación de Impronta. Actualmente, las Mutaciones de Impronta son diagnosticadas por un proceso de eliminación - Test de metilación positivo, pero FISH negativo y test para DUP negativo, indican una Mutación de Impronta.

2) En los casos en que la sospecha de SPW no es muy fuerte o el médico tratante no conoce mucho del síndrome, el test de Mutación podría ser una buena manera de comenzar la investigación. Aunque aun no está disponible en muchos países, este puede confirmar o descartar el SPW, ya en el primer paso. Si el test de metilación es positivo, se necesita continuar investigando para saber cual tipo genético de SPW es. Aun investigadores de mucha experiencia han diagnosticado SPW, cuando el paciente en realidad tenía S. de Angelman. Ambos síndromes pueden causar hipotonía en el recién nacido y ambos muestran una delección del cromosoma 15 en el FISH. Este problema es evitado, comenzando con el test de metilación. En los casos en que existe una Mutación de Impronta

Tests genéticos usados para diagnosticar el Síndrome de Prader Willi

TEST	LO QUE DETECTA	LO QUE NO DETECTA	DISPONIBILIDAD
Estudio cromosómico de Alta Resolución. (Examen con microscopio óptico)	Deleciones grandes y otras anomalías cromosómicas; como translocaciones y cromosomas de más.	Deleciones pequeñas. Disomía Uniparental. Mutaciones de Impronta.	Ampliamente disponible.
<i>Los siguientes son clasificados como; "estudios por biología molecular"</i>			
FISH (por Fluorescence in situ hybridization-usualmente realizado junto con el estudio de alta resolución)	Detecta; deleciones de todos los tipos.	No detecta; Disomía Uniparental, Mutaciones de Impronta. No identificade que progenitor vino el cromosoma 15 (una deleción puede ser SPW o S. de Angelman)	Disponible en muchos países.
Estudios de Poli-Morfismos de ADN. (para detectar Disomía Uniparental-DUP) requiere muestras de sangre de ambos padres y del niño.	Detecta: de qué progenitor viene el cromosoma 15. Si ambos cromosomas vienen dela madre, el niño tiene SPW; y si ambos vienen del padre, tiene S. de Angelman. Puede detectar algunas deleciones.	No detecta; mutaciones de Impronta y algunas deleciones.	No ampliamente disponible.
Test de Metilación de ADN. (Confirma o descarta el SPW, con más de 99% de certeza)	Patrón de Impronta En región 15q11-13 (resultados normales, muestran patrón heredado de madre y padre. En el SPW, solo se ve el patrón materno, haya deleción, DUP o mutación de Impronta)	Detecta; el tipo molecular de SPW, que tiene el niño. Deleción, DUP o Mutación de Impronta.	No ampliamente disponible.

u otros hallazgos raros, se necesitará continuar investigando para llegar a un diagnóstico de certeza y evaluar los riesgos de repetición del síndrome en la familia.

¿Y qué hay del Diagnóstico prenatal?

El test de diagnóstico prenatal para el síndrome de Prader Willi ya está disponible. Una familia que ya tuvo un niño con SPW, se preguntará si debe realizar el estudio en el bebé que está por nacer. Aunque en la mayoría de los casos el riesgo de repetición para el SPW es muy bajo, el diagnóstico prenatal puede dar mucha tranquilidad, asegurando a la familia que el niño que viene es normal. El asesoramiento genético es muy importante para que la familia conozca su riesgo específico y sepa si en su caso el estudio del feto sería importante.

El test de SPW podría también ser realizado en casos en que un estudio genético del feto (a través de vellosidades coriales (VC) o líquido amniótico(LA)) muestra alguna anomalía, que haga pensar que podría tratarse de un SPW. En un caso reciente, por ejemplo, en un estudio cromosómico a través de VC mostró que algunas células del bebé tenían 3 cromosomas 15 (mosaico de trisomía 15). Esto indujo al médico a realizar un test molecular para disomía uniparental (DUP) en las células del bebé. El test demostró que el niño tendría SPW por disomía uniparental.

¿Quién debe realizar el test?

Las familias que están buscando un diagnóstico o están preocupados por su riesgo genético, deben consultar con un especialista en genética que conozca acerca del SPW y los últimos avances en los métodos de diagnóstico. El genetista hará los arreglos para enviar las muestras de sangre a un laboratorio apropiado.

En internet existe una dirección gratuita de una base de datos de laboratorios de genética y de los tests para condiciones especiales como el SPW. El Directorio de Laboratorios de Tests Genéticos (antes llamado Helix) es patrocinado por el "Children's Health Care System", Seattle, Washington, y puede ser encontrado en la dirección: www.genetests.org. Sin embargo se debe saber que no todos los laboratorios que realizan estos tests están incluidos en esta base de datos.

Si usted necesita ayuda para encontrar a un genetista o un centro de diagnóstico puede llamar al (1-800-926-4794) la asociación para el síndrome de Prader Willi de USA (PWSA) o si existe una en su país, a la de su país.

Conclusión

A lo largo de los últimos 20 años se han descifrado muchos misterios con respecto al SPW. Actualmente existen tests confiables para las tres formas genéticas del SPW, la mayoría de nuestros niños están siendo favorecidos con diagnósticos tempranos, y estamos

descubriendo que hay en el síndrome, más variación de lo que se pensaba antes. Y hasta puede que en nuestro tiempo, se descubran curas para el SPW, basadas en nuevos descubrimientos.

El hecho de que muchos genetistas encuentren al SPW fascinante y continúen estudiándolo, debe alentar a las familias con personas con el mismo. Les deseamos a estos investigadores que hagan su trabajo lo mejor y más rápidamente y esperamos ansiosos los resultados, que podrían cambiar el futuro de nuestros niños.

Referencias

ASHG/ACMG Report. Diagnostic Testing for Prader-Willi and Angelman Syndromes: Report of the ASHG/ACMG Test and Technology Transfer Committee.

American Journal of Human Genetics 58:1085-1088.

www.faseb.org/genetics/acmg/pol-22.hmt

Butler, M.G. (1995) *Prader-Willi Syndrome: A Guide for Parents and Professionals*. Visible Ink Incorporated. New York.

Cassidy, S.B. and Schwartz, S. (1998) Prader-Willi and Angelman Syndromes: Disorders of Genomic Imprinting. *Medicine* 77: 140-151.

Cassidy, S.B. (1995) Genetics of Prader-Willi Syndrome. In Greenswag and Alexander, *Management of Prader-Willi Syndrome*, Second Ed. Springer-Verlag. New York.

Cassidy, S.B. (1998) Prader-Willi Syndrome. GeneClinics www.geneclinics.org

Mills, P.L. (1999) Laboratory Testing for Prader-Willi Syndrome. Unpublished paper. University of Chicago Genetic Services.

LAS TRES FORMAS GENÉTICAS DEL SPW

Aunque todos los casos de SPW se deben a que el bebé no recibió los genes activos de una zona específica del cromosoma 15 del padre, hay tres formas diferentes de que esto ocurra.

Delección Paterna - *cerca del 70% de todos los casos de SPW* - Es la forma más común de SPW, en la que parte del cromosoma del niño, heredado del padre, está ausente. En algunos casos esta zona que no está, que ha desaparecido (delección) es suficientemente grande para ser vista a nivel microscópico, en otros casos es muy pequeña, pero puede ser detectada con un estudio llamado FISH (ver Tests, más abajo). *Generalmente las delecciones ocurren sin motivo alguno, y no existe riesgo de que se repita en otros embarazos. No hay nada que el padre haya o no haya hecho para que esto ocurra y no hay modo de prevenirlo.*

En casos raros donde un pedacito extremadamente pequeño se ha perdido o cuando hay un cambio cromosómico como una “translocación”, la familia podría tener otro hijo con síndrome de Prader Willi. (En una translocación, parte de un cromosoma se desprende y se une a otro cromosoma). *Es especialmente importante que estas familias sean estudiadas y asesoradas.*

Disomía uniparental materna (DUP) - *cerca de 25% de los casos* - En esta forma menos común, el bebé hereda ambas copias del cromosoma 15 de uno de los progenitores—la madre. (*uniparental*, significa de un padre; y *disomía* significa dos cromosomas). En estos casos el bebé generalmente comienza su desarrollo con 3 copias del cromosoma 15 (condición llamada (*trisomía* 15), porque por alguna razón había un cromosoma 15 de más en el óvulo materno. A lo largo del desarrollo de ese bebé uno de los cromosomas 15 se pierde—el que provenía del padre. El resultado tiene el

mismo efecto que una delección: y es que el niño no tiene los dos o más genes imprintados que **deben** provenir del padre para que se expresen (para que funcionen). Aunque existen dos copias del cromosoma 15 de la madre, los genes de la región SPW están imprintados o “programados” para no actuar o no expresarse cuando provienen de la madre. Como el error en este caso comienza con un cromosoma extra de la madre y este tipo de errores es más frecuente en las madres mayores, este tipo de SPW es más frecuente en hijos de madres mayores. *Esto es poco probable (y aún no se ha descrito) que ocurra un segundo caso en la misma familia.* Cuando un niño hereda ambos cromosomas 15 de la madre existe la posibilidad de que el mismo tenga otros problemas genéticos agregados.

Mutación de Impronta - *menos del 5% de los casos* En casos muy raros, los genes del padre de la zona SPW del cromosoma 15 están presentes, pero no se trabajan porque el proceso de impronta que normalmente los activa no funcionó. El proceso de impronta está controlado por un minúsculo centro de control en el cromosoma 15 y está en la misma zona de los genes importantes. Cuando hay una mutación (cambio) que afecta esta zona de control, no se produce la impronta y los genes paternos de esa zona no actúan, como deberían.

Una mutación puede aparecer de repente o puede estar presente en el cromosoma del padre que este heredó de su madre. Si el padre del niño heredó esa mutación de su madre, él no tendría SPW (porque se trata del cromosoma 15 materno), pero el padre podría pasarlo a su hijo/a y en este caso existe un riesgo del 50% de que un hijo/a de él pueda heredar esa delección y tener el SPW. Los hermanos del padre también podrían ser portadores de esa delección y pasársela a sus hijos. *Es muy importante que familias con un hijo con este tipo de SPW reciban un asesoramiento genético muy preciso.*