

# GENETICA PWS: O Explicație pentru noi toți

De Linda Keder, Editor, The Gathered View - (Reprinted from *The Gathered View*, March-May 2000)

Permission for reprint courtesy of PWSA-USA

*(Multe mulțumiri Dr. Suzanne Cassidy, Dan Driscoll și David Ledbetter pentru revizuirea acestui articol și pentru că m-au ajutat să înțeleg și să descriu mai bine aceste informații pentru familii și alți ne-geneticieni - Linda Keder)*

În 1956, când lumea medicală a auzit pentru prima dată despre SINDROMUL PRADER – WILLI (PWS), medicii nu au avut idee despre ce anume îi determină pe oameni să dezvolte acest complex de trăsături pe care îl cunoaștem acum ca PWS. Numai în ultimii 20 de ani, cercetătorii au descoperit modificările genetice ale crs. 15, responsabile de acest sindrom.

În 1981, Dr. David Ledbetter și col. au comunicat o descoperire fundamentală. Ei au observat că numeroși oameni suferind de PWS prezintă o lipsă a aceluiași segment de gene de pe unul dintre cromozomii lor. De asemenea, au descoperit că deleția cromozomului 15 este responsabilă de mai mult de jumătate din cazurile de PWS. De atunci, cercetătorii au făcut o serie de alte descoperiri importante despre genele implicate în PWS.

Mulțumită perseverenței lor, acum știm că există mai multe forme genetice ale acestei anomalii complexe și dispunem de teste genetice care pot confirma aproape fiecare caz.

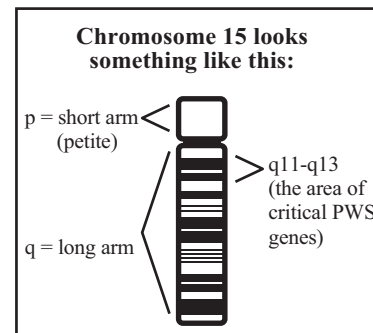
## Cromozomi și gene: noțiuni de bază

Pentru a înțelege genetica PWS, trebuie mai întâi să aveți noțiuni de bază despre cromozomi și gene. Cromozomii sînt structuri subțiri care sînt prezente aproape în fiecare celulă a corpului nostru. Ei sînt pachetele de gene pe care le moștenim de la părinții noștri. Genele conțin ADN cu toate instrucțiunile detaliate de care organismul nostru are nevoie pentru creștere, dezvoltare și funcționare corectă.

Genele specifice direcționează celulele spre producerea de proteine, enzime și alte substanțe esențiale. Fiecare dintre genele noastre este localizată pe un cromozom specific. Identificarea localizării exacte și ordinea genelor reprezintă un scop al PROIECTULUI GENOMULUI UMAN, un efort de cercetare internațională.

Cele mai multe dintre celulele corpului nostru conțin 46 de cromozomi – 23 moșteniți de la mamă și 23 de la tată. (Ovulele și spermatozoizii conțin, în mod normal, exact 23 de cromozomi, deoarece acestea sînt celulele care se unesc în momentul concepției și dau copilului numărul exact de cromozomi).

Douăzeci și două dintre perechile de cromozomi sînt catalogate pe baza dimensiunilor lor (perechea de cromozomi 1 este cea mai mare iar cea 22 este cea mai mică) iar cei doi cromozomi din aceeași pereche conțin aceleași gene (un set de la mamă și unul de la tată).



Modificările care provoacă PWS se petrec la nivelul perechii care este cunoscută drept cromozomul 15. Perechea a 23-a de cromozomi este denumită prin litere și reprezintă perechea care determină sexul copilului: XX pentru fete și XY pentru băieți.

Modificările sau erorile genelor și cromozomilor sînt comune în perioada de formare a ovulului și a spermatozoizilor. Unele dintre aceste modificări genetice nu vor avea efect în momentul concepției; altele vor produce avort; iar altele, ca acelea din PWS, vor produce diferențe semnificative în modul în care se vor dezvolta copilul și funcțiile sale. În timp ce numeroase anomalii genetice sînt ereditare (adică transmise de la părinți la copil) și sînt cauzate de modificările unei singure gene, PWS este mult mai complicat.

## Cercetătorii au învățat că:

- **în PWS este implicată mai mult decît o genă**, iar aceste gene se află una lîngă alta, într-o zonă mică, denumită “brațul lung” al cromozomului 15 – într-o regiune numită 15q11 – q13. Savații nu știu încă cu exactitate cîte gene sînt implicate și care anume sînt acelea.
- **există cel puțin trei erori cromozomiale** diferite care pot împiedica aceste gene să se manifeste iar aceasta este cauza trăsăturilor din PWS.
- cele două erori mai frecvente care produc PWS pot avea loc **în momentul oricărei concepții** – altfel spus, PWS nu este, de obicei, o stare moștenită; ea se produce pur și simplu.

## Misterul inactivării genetice

În perioada anilor 80, cercetătorii s-au concentrat asupra motivelor pentru care numai anumiți oameni care păreau

a avea PWS nu au prezentat deleții cromozomiale și de ce unii bolnavi cu deleția cromozomului 15 păreau a avea stări diferite de PWS. Următoarea descoperire a venit în 1989 când Dr. Robert Nicholls și colaboratorii au anunțat descoperirea că PWS este un exemplu de “imprinting genetic”, un proces binecunoscut în genetica plantelor dar neidentificat anterior la oameni. Acest fapt înseamnă că, pentru a funcționa, unele gene trebuie să provină de la un anumit părinte (în mod normal, genele funcționează indiferent de părintele de la care provin).

Se spune că aceste gene rare “sînt imprintate” - ele sînt fie “închise” fie “deschise”, depinzînd de părintele de la care provin. În ceea ce cercetătorii denumesc “regiunea Prader – Willi” a cromozomului 15 (adică zona în care se produce deleția), există două sau mai multe gene care trebuie să provină de la tatăl copilului pentru a funcționa. În PWS aceste gene critice fie lipsesc fie nu au fost inactivate în mod corespunzător pentru a funcționa în cromozomul care provine de la tată. (Vezi, în continuare, “Cele trei forme genetice de PWS”).

De asemenea, la nivelul regiunii 15q11 – q13 se află o genă care este imprintată pentru a “funcționa” numai la nivelul cromozomului matern. Atunci cînd lipsește această genă sau cînd ea nu funcționează corect la nivelul cromozomului 15 matern, rezultatul este un sindrom complet diferit, denumit sdr. Angelman (AS). Această descoperire a explicat cazul misterios al celor care prezintă deleția cromozomului 15 dar nu prezintă caracteristicile PWS – deleția lor este localizată la nivelul cromozomului 15 provenit de la mamă. Din cauză că erorile genetice se petrec la același nivel al cromozomului 15, PWS și AS sînt denumite uneori “sindroame surori” chiar dacă anomaliile nu sînt asemănătoare.

### Teste genetice pentru PWS

Deoarece genetica PWS este atît de complicată, de obicei este nevoie de mai mult decît de un test pentru a fi siguri dacă cineva are PWS și de care anume formă suferă. Testele majore care sînt folosite pentru diagnosticarea PWS sînt arătate în tabelul de mai jos. Care teste vor fi folosite și în ce ordine anume, va depinde de un număr de considerente pentru fiecare caz în parte (Vezi considerații pentru testare).

Testele genetice necesită o mostră de sînge de la fiecare copil și, posibil, de la unul sau de la ambii părinți.

*Famiile trebuie să ia în considerare testarea genetică pentru PWS dacă au:*

- un sugar cu tonus muscular scăzut (hipotonie), forță slabă de supt și – dacă este vorba despre un băiat - dacă există testiculii necoboriți;
- un copil sau un adult care prezintă un număr de caracteristici ale PWS, care sînt listate în criteriile de diagnostic ale PWS (disponibile de la PWSA și apărute pe web site – ul: [www.pwsausa.org](http://www.pwsausa.org)); sau
- un copil nedagnosticat care a fost testat pentru PWS folosind teste ca acelea care sînt disponibile astăzi.

### Criterii de testare

#### *Ce teste genetice trebuie făcute și în ce ordine?*

Abordarea testării pentru PWS la fiecare caz în parte va depinde de un număr de criterii – ce teste au fost făcute deja, ce posibilități de evaluare și de laborator sînt disponibile, dacă ambii părinți sînt disponibili pentru testările sanghine și așa mai departe. Studiile cromozomiale sînt efectuate în mod tipic în fiecare caz, dar ordinea pentru alte teste – precum și rezultatele lor – vor determina cîte anume trebuie făcute. În 1996, două grupuri naționale de genetică au colaborat pentru întocmirea unui ghid de testare pentru PWS și AS. Recomandările lor au fost publicate și sînt disponibile pe Internet. ([www.faseb.org/genetics/acmg/pol-22htm](http://www.faseb.org/genetics/acmg/pol-22htm)). În cele mai multe cazuri, ei au recomandat testarea continuă pînă este determinată cauza PWS.

#### *Cîteva scenarii pentru testare:*

1. Dacă un diagnostician cu experiență suspectează un PWS la un copil mai mare sau la un adult care întrunește criteriile de diagnostic ale PWS, primul test trebuie să fie FISH deoarece el este larg disponibil și va determina majoritatea cazurilor de PWS. Dacă testul FISH este pozitiv, (adică se descoperă o deleție), diagnosticul de PWS este confirmat și nu este necesară o testare ulterioară. Dacă testul FISH este negativ (adică nu se detectează deleții), pasul următor va fi testul de metilare a ADN. Relativ nou, testul metilării ADN poate diagnostica 99% din cazurile cu PWS, dar nu va stabili dacă cauza PWS este deleția, disomia uniparentală (UPD) sau o mutație de inactivare. Dacă, după un test FISH negativ, testul de metilare confirmă că persoana are PWS, sînt necesare mai multe teste pentru a stabili dacă cauza o reprezintă UPD sau o mutație de inactivare (imprinting). În acest moment, mutațiile de inactivare sînt diagnosticate prin eliminare – test de metilare pozitiv, dar testul FISH și UPD negative.

2. În cazurile unde suspiciunea de PWS nu este atît de puternică sau unde diagnosticianul nu este atît de familiarizat cu PWS, metilarea ADN poate fi cel mai bun test de început. Deși nu este larg accesibil, acest test poate confirma sau exclude PWS la prima testare. Dacă testul de metilare este pozitiv, atunci trebuie făcute teste suplimentare la același laborator pentru a determina forma specifică de PWS. Chiar și diagnosticieni experimentați au diagnosticat greșit uneori copii ca avînd PWS, deși ei prezentau în realitate sdr. Angelman (Ambele sindroame pot produce hipotonie la nou născut și ambele vor prezenta o deleție a cromozomului 15 cu testul FISH). Începerea investigării cu testul de metilare va evita această problemă.

În cazurile mutațiilor de inactivare sau a altor rezultate ale testelor rare, familiile pot necesita ulterior testarea în laboratoare de cercetare, ambele pentru a avea un diagnostic de acuratețe și pentru a afla despre riscurile lor de-a avea un alt copil cu PWS.

### Teste genetice folosite pentru diagnosticul PWS

TEST	CE DETERMINĂ	CE NU DETERMINĂ	DISPONIBILITATEA TESTULUI
Analiza cromozomială cu rezoluție înaltă (examinare microscopică)	Deleții extinse și alte anomalii cromozomiale ca translocatii și cromozomi supranumerari	Deleții mici, disomia uniparentală (UPD), mutații de inactivare	Larg răspândită
<i>Următoarele teste sunt clasificate ca teste moleculare</i>			
FISH (pentru fluorescența hibridizării in situ, adesea efectuată simultan cu analiza cromozomială)	Deleții de toate dimensiunile	UPD, mutațiile de inactivare, părintele de la care provine fiecare mutație 15 (o deleție putînd însemna fie PWS fie sdr. Angelmann)	Larg răspîndită
Studii de polimorfism AND (efectuate pentru detectarea UPD; necesită probe de sînge de la ambii părinți și de la copil pentru o mai mare acuratețe)	De la care părinte provine cromozomul 15 (dacă ambii cromozomi provin de la mamă, copilul are PWS; dacă ambii cromozomi provin de la tată, este un sdr. Angelmann); Poate detecta de asemenea anumite deleții.	Mutațiile de inactivare, anumite deleții.	Răspîndire limitată
<b>Testul de metilare a ADN</b> (confirmă sau elimină diagnosticul de PWS cu o acuratețe de peste 99% )	Modelul de inactivare a regiunii 15q11-q13 (rezultatele normale arată modelele moștenite atît de la mamă cît și de la tată; În PWS există un model moștenit numai de la mamă, indiferent dacă este o deleție, UPD sau mutație de inactivare)	Ce formă (de clasă moleculară) de PWS are copilul: deleție, UPD sau mutație de inactivare	Răspîndire limitată

### Despre testarea prenatală

Acum există teste pentru diagnosticarea prenatală a PWS. O familie care așteaptă un copil se poate întreba dacă să efectueze o testare dacă a avut anterior un copil cu PWS. Deși, în cele mai multe cazuri, riscul de-a avea un al doilea copil cu PWS este foarte mic, testarea prenatală poate furniza asigurări importante familiei că noul copil nu va fi afectat. Consilierea de către un genetician experimentat poate ajuta familia să înțeleagă riscurile ei specifice și dacă testarea fătului este importantă în situația lor.

Testarea prenatală pentru PWS poate fi făcută în cazurile în care studiile genetice ale fătului (prin mostre din vilozitățile coriale sau amniocenteză) arată anomalii care să întărească suspiciunea de PWS. De exemplu, într-un caz recent, un test cromozomial de rutină din vilozitățile coriale, făcut devreme la o femeie însărcinată, a demonstrat că anumite celule ale fătului au prezentat 3 cromozomi 15 (denumiți mozaic de trisomie 15). Acest fapt a determinat medicul să recomande un test molecular pentru disomia uniparenatală maternă în celulele restante. Rezultatele testului au arătat că fătul ar fi avut PWS prin UPD.

### Cine trebuie să facă testarea?

Famiile care caută un diagnostic sau care sînt îngrijorate de riscul propriu, vor trebui să se adreseze unui specialist genetician care este familiarizat cu PWS

și cu ultimele testări. Geneticianul va aranja ca o probă de sînge să fie trimisă la un laborator specializat pentru testare.

Pe Internet este disponibilă gratuit o bază de date cu laboratoarele și testele pe care le oferă pentru boli specifice ca PWS. Directoratul laboratorului de teste genetice (denumit anterior Helix) este sponsorizat de către Sistemul de îngrijire a Sănătății Copilului din Seattle, Washington, și poate fi găsit la: [www.genetest.org](http://www.genetest.org). De notat, totuși, că nu fiecare laborator care efectuează aceste teste figurează în această bază de date.

Sunați oficiul PWSA (USA) dacă aveți nevoie de ajutor în aflarea unui genetician sau a unui centru de testare (1-800-926-4797).

### Concluzii

În ultimii 20 de ani, geneticienii au elucidat numeroase mistere ale PWS. Acum, avînd la dispoziție teste pentru toate cele trei forme genetice de PWS, tot mai mulți dintre copiii noștri sînt diagnosticați precoce iar noi descoperim că există o mai mare variație a sindromului decît s-a crezut înainte. Ce ne vor aduce următorii 20 de ani? Cu siguranță, cercetătorii vor fi capabili în curînd să ne spună care gene specifice sînt implicate în PWS și, mai tîrziu, ce anume fac aceste gene. O dată cu extinderea cunoștințelor genetice, noi putem începe să întrevădem soluții pentru PWS bazate pe noile descoperiri. Pentru familii trebuie să fie



încurajator faptul că numeroși geneticieni descoperă în PWS un subiect fascinant de studiu. Dorim acestor cercetători descoperiri care să schimbe viitorul copiilor noștri.

### Referenți:

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-22htm](http://www.faseb.org/genetics/acmg/pol-22htm)

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](http://www.geneclinics.org)

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

### Cele trei forme genetice de PWS

Deși fiecare caz de PWS se datorează imposibilității copilului de-a primi gene active din regiunea specifică a cromozomului 15 patern, există trei moduri diferite în care acest fapt se poate petrece:

**deleția paternă** – aproximativ 70% din toate cazurile de PWS. În cea mai comună formă de PWS, lipsește partea cromozomului 15 cu genele PWS inactivate, moștenită de la tatăl copilului. În unele cazuri, secțiunea care a dispărut (denumită “deleție”) este suficient de mare pentru a fi identificată prin studiile cromozomiale făcute microscopic; în alte cazuri, ea este prea mică dar poate fi detectată cu ajutorul altor teste denumite FISH (vezi tabelul de teste). De obicei, deleția se petrece din motive necunoscute și nu pare a avea loc din nou într-o altă sarcină. Tatăl nu face sau nu a făcut nimic pentru a produce anomalia și nici nu o poate preveni.

În cazuri rare de microdeleții sau atunci când cromozomii se modifică prin “translocării” care pierd genele din PWS, familia POATE avea un alt copil cu aceeași boală. (În translocării o parte din cromozom se rupe și se atașează unui alt cromozom). Pentru asemenea familii este deosebit de importantă testarea ulterioară și sfatul genetic.

**Disomia uniparentală maternă (UPD)** – aproximativ 25% din cazuri (UNIPARENTAL DISOMY)

În această formă mai rară de PWS, copilul moștenește ambele copii ale cromozomului 15 de la un părinte – de la mamă. (matern înseamnă mamă; uniparental înseamnă un părinte; disomie înseamnă doi cromozomi). De obicei, în aceste cazuri, dezvoltarea copilului începe cu trei copii ale cromozomului 15 în oul matern. Mai târziu, unul dintre cei trei se pierde și anume cel provenit din spermatozoidul tatălui. Rezultatul are același efect ca și o deleție: copilul nu are două sau mai multe gene active

care provin de la tată în scopul de-a fi “exprimate” (adică de-a funcționa). Deși există două copii complete ale cromozomului 15 matern, genele cheie în regiunea PWS sînt inactivate. Deoarece eroarea în această formă de PWS debutează cu un cromozom suplimentar în oul matern iar ovulele mai bătrîne sînt predispuse la a avea erori de acest tip, mamele mai în vîrstă sînt mai predispuse să aibă copii cu această formă de PWS decît cele tinere. Chiar și așa, este improbabilă nașterea unui alt copil în aceeași familie (fapt care nu s-a petrecut pînă în prezent). Atunci cînd un copil moștenește doi cromozomi 15 identici de la mamă (două copii ale aceluiași cromozom mai adesea decît unul din fiecare dintre cromozomii proprii mamei) există șansa de-a avea unele probleme genetice în plus.

**Mutația de inactivare** – mai puțin de 5% din cazuri  
În cazuri foarte rare, genele PWS din cromozomul patern sînt prezente dar nu funcționează deoarece procesul de inactivare, care le-ar cupla în mod normal pentru acțiune, nu apare. Procesul inactivării este controlat de un centru mic de inactivare de pe cromozomul 15, în aceeași zonă ca și genele importante. Atunci cînd există o mutație care afectează acest centru subțire de control, imprimarea nu se petrece iar genele PWS paterne nu vor funcționa într-un mod corespunzător. O mutație poate apare brusc sau poate fi prezentă la nivelul cromozomului patern pe care tatăl îl moștenește de la mama sa. În acest caz, tatăl nu va avea PWS (deoarece anomalia este localizată la nivelul cromozomului 15 matern), dar o poate transmite copilului său. În acest caz, există șanse egale ca fiecare copil să primească cromozomul cu mutația în locul celui care funcționează corect. În același fel, neamurile tatălui pot purta și transmite mutația copiilor lor. Pentru familiile care au copii cu această formă de PWS, sînt deosebit de importante testările ulterioare și sfatul genetic.

Traducerea: Dr. Sorin Chișbora, medic primar pediatru