



Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social

ISSN: 0443-5117

ISSN: 2448-5667

revista.medica@imss.gob.mx

Instituto Mexicano del Seguro Social

México

Mercado, Moisés
Epigenética del síndrome de Prader-Willi: un buen ejemplo de medicina traslacional
Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, vol. 59, núm. 2, 2021, Marzo-, pp. 106-107
Instituto Mexicano del Seguro Social
Distrito Federal, México

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457767888001>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Epigenética del síndrome de Prader-Willi: un buen ejemplo de medicina traslacional

Epigenetics of Prader-Willi Syndrome: A good example of translational medicine

En el presente editorial el autor expone un estudio, relacionado con el síndrome de Prader-Willi, que es paradigmático para la medicina traslacional, dado que crea una sinergia entre la genética y la biología molecular, a fin de mejorar la atención a los pacientes que padecen este síndrome.

Palabras clave:

Hibridación Fluorescente in Situ
Cariotipo
Síndrome de Prader-Willi
Síndrome de Angelman
Región 15q11-q13
MS-MLPA

In this editorial the author presents a study, concerning Prader-Willi syndrome, which is paradigmatic for translational medicine, given that it creates a synergy between genetics and molecular biology, in order to improve the care for patients suffering from this syndrome.

Keywords:

In Situ Hybridization, Fluorescence
Karyotype
Prader-Willi Syndrome
Angelman Syndrome
15q11-q13 Region
MS-MLPA

Moisés Mercado^{1a}

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas. Ciudad de México, México

ORCID: [0000-0002-4748-9734](https://orcid.org/0000-0002-4748-9734)^a

Comunicación con: Moisés Mercado

Correo electrónico: moises.mercado@endocrinologia.org.mx

En este número de la *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, la doctora Ríos Flores y sus colaboradores del Hospital Civil de Guadalajara reportan su experiencia con el síndrome de Prader-Willi (SPW) y el síndrome de Angelman (SA) en un artículo que representa un verdadero ejemplo de medicina traslacional.¹ Este grupo de especialistas en genética y biología molecular presentan la historia de cuatro pacientes con SPW y uno con SA que fueron estudiados con cariotipo e hibridación *in situ* fluorescente, así como con amplificación de sonda dependiente de ligadura múltiple, que es una variante de la reacción en cadena de la polimerasa (en inglés MLPA: *multiplex ligation-dependent probe amplification*).¹

El SPW fue descrito por primera vez por los médicos suizos Andrea Prader y Heinrich Willi en 1956.² Se caracteriza clínicamente por hipotonía muscular, dificultad para succionar y retraso en el crecimiento en la etapa neonatal y posteriormente, hipogonadismo, hiperfagia, obesidad mórbida, discapacidad intelectual y alteraciones conductuales.^{3,4} El SA fue descrito en 1964 y consiste en un retraso en el crecimiento que aparece en la infancia, discapacidad intelectual, hipermotricidad, discapacidad lingüística, déficit de atención y una característica sensación de alegría permanente.^{3,4}

A diferencia de la gran mayoría de los genes, en los que existe expresión tanto del alelo materno como del paterno, en los genes improntados se silencia selectivamente uno u otro de estos alelos mediante la metilación de las regiones promotoras de los mismos o por modificaciones de la cromatina.⁵ En la actualidad se sabe que existen poco más de 220 genes improntados en el humano, los cuales se localizan en regiones

cromosómicas bien definidas.⁵ En algunos de estos genes la impronta es tejido-específica, mientras que en otros ocurre solamente en alguna etapa del desarrollo embrionario.⁵ El SPW es el primer desorden relacionado con impronta genómica en ser reconocido y la causa sindrómica más frecuente de obesidad mórbida, con una prevalencia de 1 entre 10 000 y 1 entre 30 000.^{3,6} El origen genético de estos dos síndromes ha sido mapeado a la región cromosómica 15q11.2-13.3. Los genes y transcritos de la región cromosómica 15q11.2-13.3 se subdividen en zonas, delineadas por puntos comunes de delección, que son denominados BP1, BP2 y BP3 (del inglés *break-points*). La primera zona, localizada entre BP1 y BP2, incluye los genes no improntados *GCP5*, *CYFIP1*, *NIPAI* y *NIPAI2*. La segunda zona está delimitada por BP2 y BP3 e incluye los genes de impronta paterna *MKN3*, *MAGEL2*, *NDN*, *SNURF-SNRPN*, *SNORD107*, *SNORD109A*, *SNORD109B*, *SNORD115* y *SNORD116* y más distalmente los genes de impronta materna *UBE3A*, *IBW* y *UBE3A*.^{3,6} Las delecciones tipo 1 abarcan todo el locus 15q11.2-13.3, desde BP1 hasta BP3 e incluyen los genes no improntados de expresión bialélica, mientras que las delecciones de tipo 2 se localizan entre los puntos BP2 y BP3, y solo incluyen genes improntados. La mayoría de los casos de SPW están causados por grandes delecciones de todo el locus 15q11.2-13.3.^{3,6} En aproximadamente 60% de los casos se trata de delecciones paternas, el 36% resultan de disomías uniparentales, el 3% de mutaciones de impronta que resultan en un estado de impronta materna y en el 1% de microdelecciones de *SNORD116*. El *SNORD116* (del inglés *small nucleolar RNA116*) es un RNA pequeño no codificante que se expresa preferentemente en el cerebro y

cuya ausencia en modelos animales resulta en un síndrome muy parecido al SPW.^{3,6} El SA, por otra parte, resulta de la pérdida de la expresión del gen de impronta materna *UBE3A* (del inglés *ubiquitin-protein ligase*).^{3,6}

Si bien el estudio de la doctora Ríos Flores y colaboradores incluye un número limitado de pacientes, esto queda más que compensado por la elegante descripción clínica y las correlaciones fenotipo-genotipo que estos investigadores llevan a cabo. De los cuatro pacientes con SPW, en uno se demostró la presencia de una mutación de tipo 1, la cual abarca todo el locus 15q11.2-13.3, que engloba los genes de expresión bialélica *GCP5*, *CYFIP1*, *NIPAI2* y *NIPAI*;^{3,6} en dos se encontró una mutación de tipo 2, que no incluye estos genes de expresión bialélica, y en uno se demostró la presencia de disomía uniparental.^{3,6} Interesantemente, el fenotipo de los cuatro pacientes era similar, de manera que ninguno de estos tres mecanismos moleculares se relacionó con una mayor severidad clínica. En el caso con SA se demostró la presencia de una mutación de tipo 1 y solamente la presencia del alelo paterno. Este es el primer estudio mexicano que correlaciona las características clínicas de pacientes con SPW y SA con el defecto molecular que los causa y es, sin duda, el resultado de un esfuerzo colaborativo entre especialistas clínicos e investigadores moleculares. Cabe mencionar que gran parte de la investigación que se lleva a cabo en el Instituto Mexicano del Seguro Social se basa en esfuerzos colaborativos similares. Estamos convencidos de que este paradigma genera conocimientos etiopatogénicos, epidemiológicos, clínicos y terapéuticos que redundan en una mejor atención para nuestros pacientes.

Referencias

1. Ríos-Flores IM, Bobadilla-Morales K, Peña-Padilla C, Corona-Rivera A, Acosta-Fernández E, Santana-Hernández J et al. Síndromes Prader-Willi y Angelman: serie de casos diagnosticados mediante la técnica de MS-MLPA. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2021;59(2):170-8.
2. Prader A, Labhart A, Willi H. Ein syndrome van adipositas, kleinwuchs, kryptorchismus und oligophrenie nach myatomieartigem zustand im neugeborenenalter. *Schweiz Med Wochenschr.* 1956;86:1260-1.
3. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic and endocrine findings. *J Endocrinol Invest.* 2015;38:1249-63.
4. Perez-Comas A. Angelman's happy puppet syndrome. *Bol Assoc Med PR.* 1976;68:257-60.
5. Buttler MG. Imprinting disorders in humans: A review. *Curr Opin Pediatr.* 2020;32:719-29.
6. Mendiola AJP, La Salle JM. Epigenetics in Prader-Willi syndrome. *Front Genet.* 2021;16:624581.

Cómo citar este artículo: Mercado M. Epigenética del síndrome de Prader-Willi: un buen ejemplo de medicina traslacional. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2021;59(2):106-7.