

## ESTUDIO GENÉTICO-MOLECULAR DE LOS SÍNDROMES PRADER-WILLI Y ANGELMAN

Actualizado en Septiembre de 2021 por Blga. Alejandra Vera  
Revisado por TM Ligia Valdivia y aprobado por Dra. Marcela Lagos

**Código del Examen** : 2415

**Nombres del Examen** : Estudio Genético-Molecular de los síndromes de Prader-Willi y Angelman  
Cromosoma 15 metilación-delección  
Síndromes de Prader-Willi y Angelman, estudio por MS-MLPA

| Laboratorio                            | Días de Procesamiento | Plazo de Entrega de Resultados |
|--|-----------------------|--------------------------------|
| Laboratorio CMSJ<br>Biología Molecular | Lunes a Viernes       | 10 días hábiles                |

**Preparación del Paciente** : No requiere

**Muestra Requerida** : ■ Sangre total  
Recolectar un tubo tapa lila con EDTA, volumen mínimo: 2 mL de sangre  
Muestra Opcional: Consultar al laboratorio al fono 223548515

**NOTA: Se requiere envío de copia de la orden médica.**

| Muestra               | T° Ambiente<br>(20 - 25 °C) | Refrigerada<br>(4 °C) | Congelada<br>(-20°C) |
|-----------------------|-----------------------------|-----------------------|----------------------|
| Sangre Total con EDTA | 3 días                      | 1 mes                 | No aplica            |

**Condiciones de Envío al Laboratorio** : \*Dentro de Santiago y en el día  
Sangre Total con EDTA: Ambiente SI/ Refrigerada SI/ Congelada NO

\*Desde fuera de Santiago  
Sangre Total con EDTA: Ambiente SI/ Refrigerada SÍ/ Congelada NO

\*Sólo si el tiempo de traslado cumple con la estabilidad de la muestra.

**Método Utilizado**<sup>1,3</sup> : El estudio se realiza por MS-MLPA (methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification) para lo cual se utilizan reactivos comerciales (MRC-Holland®), que permiten el análisis de variaciones en el número de copias y determinación del estatus de metilación de la región 15q11-q13.

**Intervalos de Referencia** : No aplica

**Valor Crítico** : No aplica

**Parámetros de Desempeño**<sup>1,2</sup> : De las alteraciones genéticas que resultan en individuos afectados con el síndrome de Prader-Willi, aproximadamente el 70% corresponde a una delección *de novo* en el cromosoma 15 paterno; un 25% presentan disomía uniparental del cromosoma 15 materno (mUPD) y los restantes casos tienen defectos en el centro de imprinting como microdelecciones.  
En el caso del síndrome de Angelman, 70% presentan una delección *de novo* en el cromosoma 15 materno, 5% disomía uniparental del cromosoma 15 paterno

(pUPD), 3%-10% defectos en el centro de imprinting, 5%-10% mutaciones puntuales o microdeleciones en el gen UBE3A y el 10%-14% restantes no presentan ninguna alteración genética detectable.

Con esta metodología no se detectan mutaciones puntuales y en el caso de detectarse alteración en el patrón de metilación sin alteración en el número de copias de la región en estudio, no es posible determinar si dicha alteración se debe a UPD o a un error en el centro de imprinting de la región sometida a metilación.

### Información Clínica<sup>1,2,3</sup>

- : Los síndromes de Prader-Willi (PWS) y Angelman (AS) son los desórdenes genéticos más comunes de herencia no mendeliana, que resultan de alteraciones en la expresión de genes presentes en el cromosoma 15 región q11-q13, los que presentan impronta genética (*imprinting*).

El síndrome de Prader-Willi es una afección que compromete el neurodesarrollo, cuya causa resulta de la pérdida de los genes funcionales expresados exclusivamente en el cromosoma 15 de origen paterno (genes *SNRPN*, *NDN*, *MAGEL2*, cluster *snARN*).

El síndrome de Angelman es una afección neuro-genética que se caracteriza por un retraso severo en el desarrollo y es el resultado de defectos funcionales en el gen *UBE3A* (ubiquitin-ligasa E3A) el cual es de expresión exclusiva del cromosoma 15 de origen materno.

La metilación del DNA involucrada en el proceso de impronta genética resulta de modificaciones epigenéticas, las que por lo general involucran la metilación de residuos de citosina localizados en las islas CpG de las secuencias promotoras de los genes, teniendo como efecto la silenciamiento de la expresión de dichos genes con promotores metilados.

Los individuos con PWS que presentan delección de la región crítica del cromosoma 15 paterno, reciben solo una copia de la región 15q11-q13, la cual al ser de origen materno se encuentra metilada y por lo tanto silenciada (genes presentes pero sin transcripción). Los que presentan mUPD o defectos en el centro de imprinting poseen dos copias de la región crítica del cromosoma 15, pero al ser ambos de origen materno o al presentar un 15 de origen paterno con error en el imprinting, lo resultante son dos cromosomas con los genes de la región PWS metilados y por lo tanto sin transcripción.

En el caso de los individuos con AS, éstos reciben solo una copia de la región crítica del cromosoma 15 (por delección del 15 materno), la cual al ser de origen paterno solamente, presenta la metilación del gen *UBE3A* por lo tanto dicho gen no tiene expresión.

#### Interpretación de Resultados

- **Sin alteraciones**  
Resultado: Se observó un número de copias y patrón de metilación normales en ambos cromosomas 15.  
Conclusiones: El/La paciente no presenta alteraciones en la región 15q11-q13.
- **Con delección de region 15q**
  - **Paterna**  
Resultado: Se observó una delección y alteración en la metilación de la región estudiada.  
Conclusiones: de acuerdo a lo observado, la delección se encuentra en

el cromosoma 15 de origen paterno, lo que es consistente con el diagnóstico clínico de Síndrome de Prader-Willi.

- **Materna**

Resultado: Se observó una deleción y alteración en la metilación de la región estudiada.

Conclusiones: de acuerdo a lo observado, la deleción se encuentra en el cromosoma 15 de origen materno, lo que es consistente con el diagnóstico clínico de Síndrome de Angelman.

- **Sin deleción y con alteración en la metilación**

- **Hipometilación región CpG**

Resultado: No se observaron deleciones en la región estudiada, sin embargo dicha región presenta un patrón de metilación alterado (Hipometilación).

Conclusiones: La alteración en la metilación observada es consistente con el diagnóstico clínico de Síndrome de Angelman.

- **Hipermetilación región CpG**

Resultado: No se observaron deleciones en la región estudiada, sin embargo dicha región presenta un patrón de metilación alterado (Hipermetilación).

Conclusiones: La alteración en la metilación observada es consistente con el diagnóstico clínico de Síndrome de Prader-Willi.

## Referencias

1. Bittel D, Kibiryeva N and Butler M (2007) Methylation-Specific Multiplex Ligation-Dependent Probe amplification analysis of subjects with chromosome 15 abnormalities. *Genetic testing* 11:467-475.
2. Buiting K. (2010) Prader-Willi and Angelman Syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 154C: 365-376.
3. Ramsden S, Clayton-Smith J, Birch R and Buiting K. (2010) Practice guidelines for the molecular analysis of Prader-Willi and Angelman syndromes. *BMC medical genetics*. 11:70.
4. Richardson A, Narendran N, Guymer R, Vu H, Baird P. (2007) Blood storage at 4°C - factors involved in DNA yield and quality. *Journal of laboratory and clinical medicine* 147: 290-294.