

СИНДРОМ ПРАДЕРА-ВИЛЛИ/АНГЕЛЬМАНА (MIM: # 176270; MIM: # 105830)

Информация об исследовании

Наиболее частой причиной возникновения синдрома Прадера-Вилли и синдрома Ангельмана является протяженная делеция критического района 15(q11-q13), которую находят у 70-75 % больных с этими синдромами. Делецию при синдроме Прадера—Вилли обнаруживают на отцовской хромосоме 15, а при синдроме Ангельмана делеция той же области — на материнской хромосоме. Второй причиной возникновения синдрома Прадера-Вилли и синдрома Ангельмана является однородительская дисомия, т.е. наследование обоих гомологов хромосомы 15 от одного из родителей. Регион хромосомы 15(q11-q13) при синдроме Прадера-Вилли активен на отцовской хромосоме (при наличии делеции на отцовской хромосоме или материнской однородительской дисомии отсутствуют отцовские гены) и не активен на материнской. Материнская однородительская дисомия наблюдается в 25 % случаев синдрома Прадера-Вилли, а отцовская однородительская дисомия становится причиной возникновения синдрома Ангельмана в 3-5 % случаев.

Другой не маловажной причиной развития этих синдромов у пациентов, у которых не было найдено ни типичных делеций, ни однородительской дисомии, являются специфические изменения в импринтированных генах. В ходе исследования в проксимальном участке хромосомы 15 были обнаружены противоположно импринтированные гены — кандидаты синдрома Прадера-Вилли и синдрома Ангельмана, соответственно *SNRPN* и *UBE3A*, в которых выявили мутации. Ген *SNRPN* кодирует полипептид N малого ядерного рибонуклеопротеина, активно экспрессируется исключительно на отцовской хромосоме 15 и репрессирован на материнском гомологе, т.е. мутации в этом гене вовлечены в патогенез синдрома Прадера-Вилли. Критический регион для синдрома Ангельмана расположен дистальнее и экспрессируется только в материнских хромосомах. Эта область хромосомы 15 чрезвычайно существенна для нормальной переустановки геномного импринтинга. Она называется центром импринтинга. Мутации в данной области приводят к ошибкам импринтинга, т.е. теряется способность стирать отпечаток предшествующего поколения. Так, если в сперматогенезе отца не происходит замены «женского» импринта на «мужской» на его материнской хромосоме, то в следующем поколении возникнет состояние, аналогичное материнской однородительской дисомии, которое будет сопровождаться фенотипом синдрома Прадера-Вилли. Нарушение установления «женского» эпигенотипа на отцовских хромосомах в овогенезе матери приведет к развитию синдрома Ангельмана у потомства.

Поскольку непосредственной причиной синдрома Прадера-Вилли и синдрома Ангельмана становится потеря функции генов критического района хромосомы 15(q11–q13) на отцовской и материнской хромосомах соответственно, а экспрессия генов в этой хромосомной области строго соотносится с характером метилирования ДНК, молекулярно-диагностический тест для синдрома Прадера-Вилли и синдрома Ангельмана основан на том, что метилирование некоторых локусов критического района существенно различается на отцовской и материнской хромосомах.

Анализ аллельного метилирования любого из этих локусов лежит в основе диагностического теста для синдрома Прадера-Вилли и синдрома Ангельмана.

Сотрудниками генетической лаборатории отработан и внедрен в практику методический подход к анализу метилирования ДНК при синдроме Прадера-Вилли и синдроме Ангельмана.

Метод исследования: бисульфитная модификация ДНК и анализ аллельного метилирования промоторной области гена *SNRPN* методом метилспецифической ПЦР.