



# **ANOMALIES EPIGENÈTIQUES I EL SEU DIAGNÒSTIC**

**Anna Soler**

**Servei de Bioquímica i Genètica Molecular**

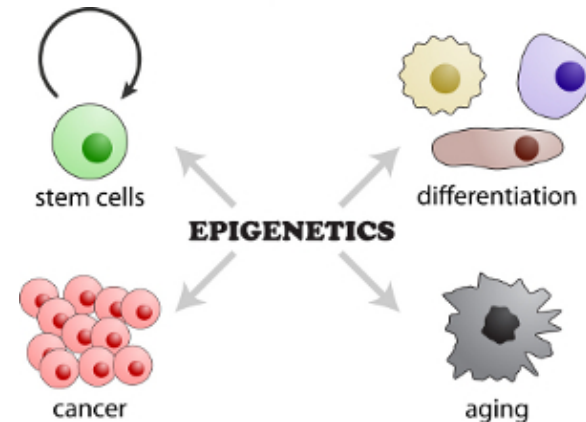
**Hospital Clínic de Barcelona**

**CURS DE GENÈTICA APLICADA A MEDICINA FETAL**

**03.02.2017**

# Epigenètica

- “*al damunt*” de la Genètica
- Part de la Genètica que tracta de l’expressió dels gens i el seu control.
- Els processos *epigenètics* són essencials pel creixement i desenvolupament normals.
- Inclouen diversos mecanismes:
  - metilació del DNA
  - modificació de les histones
  - conformació de la cromatina
  - micro RNAs i RNAs no codificants



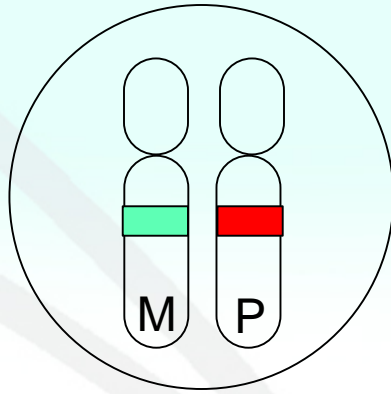
# Imprinting

- Procés **epigenètic**
- Característica de **determinats gens** per la qual els al·lels presenten una **expressió diferent** segons el seu origen **patern** o **matern**
- Mitjançant l'**imprinting** un fragment cromosòmic rep una marca **epigenètica** d'acord amb el sexe del progenitor origen d'aquest cromosoma
- L'al·lel **imprintat** no s'expressa i només ho fa el procedent de l'altre progenitor (expressió *monoal·lèlica*)

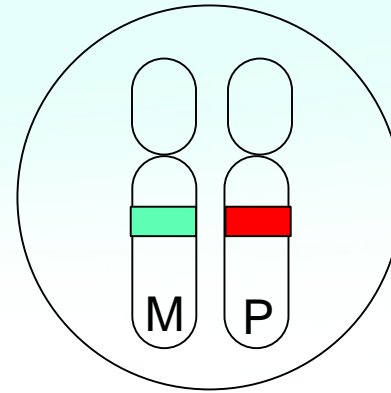


# Locus amb imprinting patern

mare

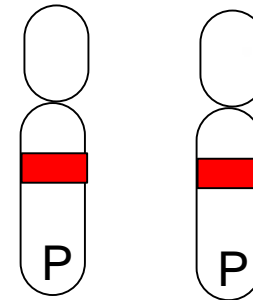
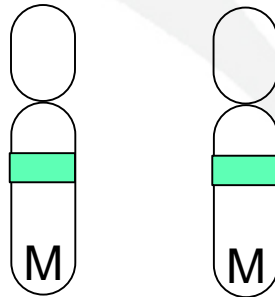


pare

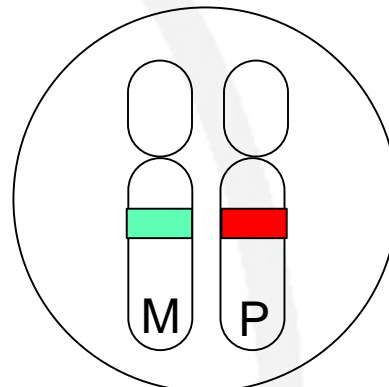


**cèl.lules somàtiques**

*anul.lació i restabliment de l'imprinting*



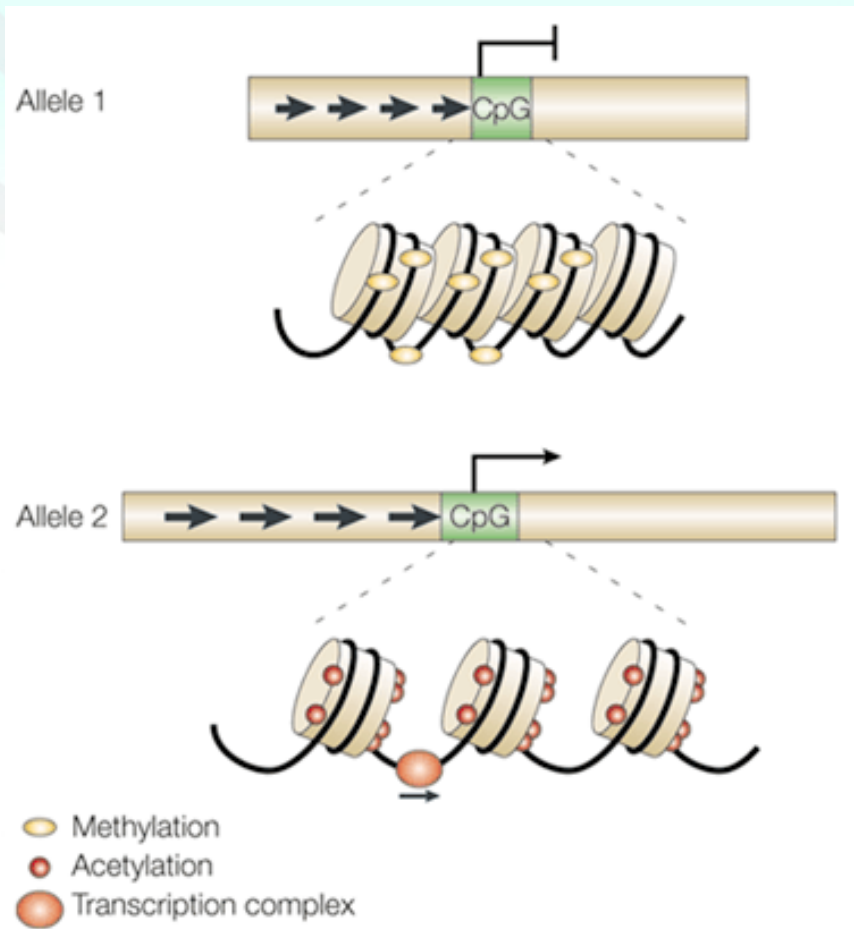
**cèl.lules germinals**



zigot

# Mecanismes de l'*imprinting*

- **metilació del DNA (seqüències CpG)**  
els gens imprintats tenen regions només metilades en un dels al·lels parentals
- **modificacions de la cromatina**  
diferències de compactació  
acetilació de les histones
- **replicació del DNA més tardana dels gens imprintats**
  - En la línia germinal desapareixen les diferències en el temps de replicació
  - Es produeix la desmetilació de tot el genoma



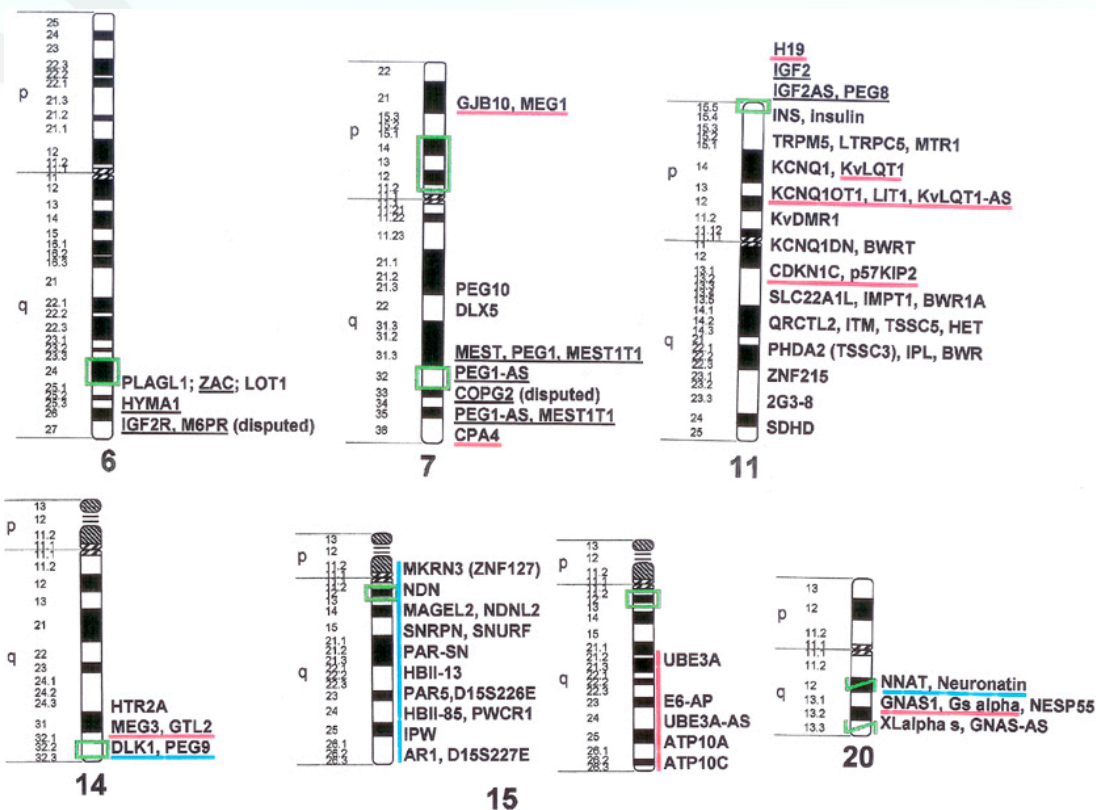
*imprintat*

actiu

Nature Reviews | **Genetics**

# Característiques dels gens *imprintats*

- Acostumen a trobar-se en **clusters** en el genoma
- se n'han descrit uns **170** en la espècie humana



In green : imprinted areas  
 in blue : paternally expressed loci  
 in red : maternally expressed loci

Engel, 2006

## Síndromes d'*imprinting*

- Grup de malalties causades per una alteració de gens que normalment estan *imprintats*
- La patologia pot ser deguda a:
  - deleció en el cromosoma actiu: SENSE expressió
  - relaxació de l'*imprinting*: SOBREexpressió
  - disomia uniparental

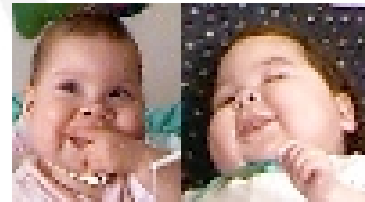


# Síndromes d'*imprinting*: mecanismes

- **duplicacions o delecions** de regions cromosòmiques *imprintades*
- **mutacions** en el DNA de gens *imprintats* o dels centres d'*imprinting* corresponents
- **disomia uniparental**
- “**epimutacions**”: hiper/hipometilació del cromosoma patern o matern

## Principals Síndromes d'imprinting: contribució dels diferents mecanismes

Síndromes	Angelman	Prader-Willi	Beckwith-W.	Silver-Russell	Diabetis n.t.
prevalença	1/16.000	1/17.500	1/13.700	1/100.000	1/500.000
del / dup	70%	70%	1-2%	<1%	40%
UPD	7%	25%	20%	5%	40%
mutacions DNA	5-10%	<1%	10%	?	—
epimutacions	2,50%	<1%	65%	64%	20%
	hipomet. mat	hipomet. pat	hipomet. mat	hipomet. pat	hipomet. mat

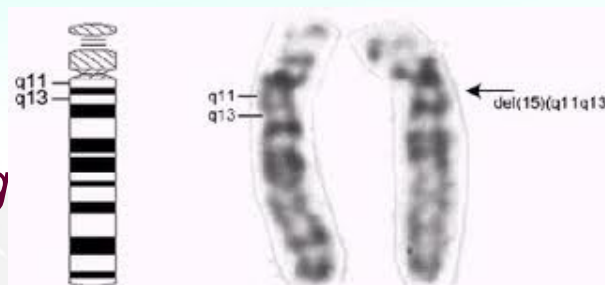


## S.Prader-Willi

70% delecio 15pat

25% UPD(15)mat

5% errors *imprinting*



## S.Angelman

70% delecio 15mat

7% UPD(15)pat

2.5% errors *imprinting*

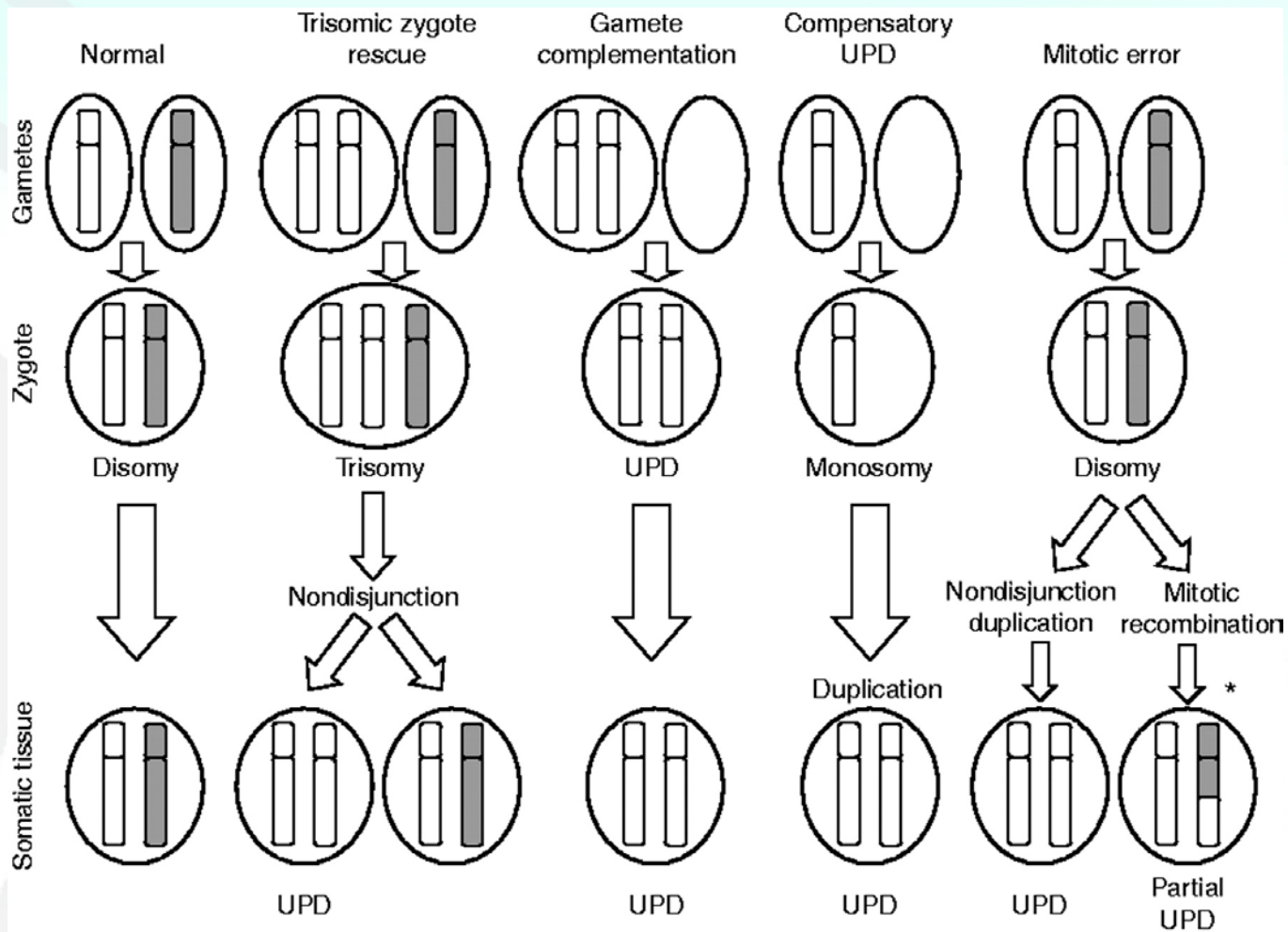
5-10% mutacio UBE3A



# Disomia uniparental (UPD)

- Parella de cromosomes homòlegs procedents del mateix progenitor
- ∅ **Isodisomia**: 2 còpies del mateix cromosoma
- ∅ **Heterodisomia**: els 2 homòlegs del mateix progenitor

# Origen de la disomia uniparental





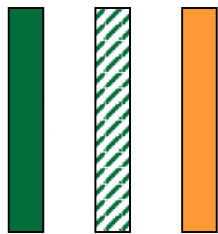
gàmetes



zigot



\*correcció trisomia



placenta (CPM)



Herència  
biparental



Disomia  
uniparental

fetus (2n)

# Conseqüències de la disomia uniparental

- Les manifestacions patològiques resulten de fenòmens d'**imprinting**, d'**homozigosi**, i de **mosaicismes** associats
- Si el cromosoma implicat no presenta *imprinting* pot passar desapercebuda
- ∅ També en cas d'isodisomia si en la regió no hi ha mutacions recessives
- ∅ Pacients amb un únic progenitor portador de mutació recessiva poden manifestar la malaltia
- ∅ Les dones poden manifestar una malaltia recessiva lligada al cromosoma X

## UPD i *imprinting*

∅ S'han descrit casos d'UPD de gairebé tots els cromosomes de l'espècie humana

<http://upd-tl.com/Start.html>

∅ Només es donen manifestacions patològiques quan el cromosoma implicat presenta *imprinting*: **6, 7, 11, 14, 15 i 20**



CROMOSOMA	UPD	FENOTIP	REGIÓ AMB IMPRINTING	GENS
6	pat	Diabetis neonatal transitòria	6q24	ZAC, HYM AI
7	mat	S. Silver-Russell	7p12.2/7q32.2	GRB10 / PEG 1/MEST PEG 1-AS
11	pat	S. Beckwith-Wiedemann	11p15.5	H19/IGF2 KCNQ1, CDKN1C
14	mat	Retard desenvolupament motor, dismòrfies facials, baix pes, pubertat precoç (S. Temple)	14q32	DLK1/PREF-1 MEG3/GTL2
	pat	Discapacitat intel·lectual severa, anomalies músculo-esquelètiques (S. Kagami-Ogata)		
15	mat	S. Prader-Willi	15q11-q13	SNRPN, NDN, UBE3- AS,...
	pat	S. Angelman		
20	mat	Retard de creixement, hiperactivitat	20q12/q13.3	NNAT, GNAS1
	pat	Pseudohipoparatiroidisme		

## Mosaicisme associat a UPD

- si l'UPD està causada per la correcció d'una trisomia inicial, poden quedar cèl.lules trisòmiques a la placenta i produir una **disfunció placentària**
- també una trisomia residual en el fetus pot contribuir a un **fenotip anòmal**

# UPD i diagnòstic prenatal

---

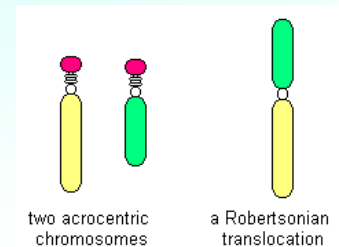
Quan s'ha de recomanar un estudi de possible disomia uniparental en diagnòstic prenatal?

- Association for Clinical Cytogenetics. Professional Guidelines for Clinical Cytogenetics. Prenatal Diagnosis Best Practice Guidelines (2009) v1.00.
- Dawson AJ, Chernos J, McGowan-Jordan J, Lavoie J, Shetty S, Steinraths M, et al. CCMG guidelines: prenatal and postnatal diagnostic testing for uniparental disomy. Clin Genet. 2011;79:118-24.
- European Cytogenetics Association. Specific Constitutional Cytogenetics Guidelines. E.C.A. Newsletter. 2012;30:11-19.
- Soler A et al. Diagnòstico prenatal de disomia uniparental. Diagn Prenat 2013;24:108-116.

# Situacions de risc d'UPD en diagnòstic prenatal

## 1. *Relacionats amb anomalies cromosòmiques estructurals*

### 1.1 *Translocacions Robertsonianes amb implicació dels cr. 14 i/o 15*



# el risc d'UPD quan el fetus presenta una translocació Robertsoniana entre **homòlegs** o un **isocromosoma** és del **66%**

# quan el fetus presenta una translocació Robertsoniana entre **no-homòlegs** és del **0,6%**

# si un dels pares és portador i el fetus presenta el cariotip normal també hi ha risc

# Situacions de risc d'UPD en diagnòstic prenatal

---

1. *Relacionats amb anomalies cromosòmiques estructurals*
  - 1.2 *Translocacions recíproques amb implicació dels cr. **6, 7, 11, 14** i/o **15***

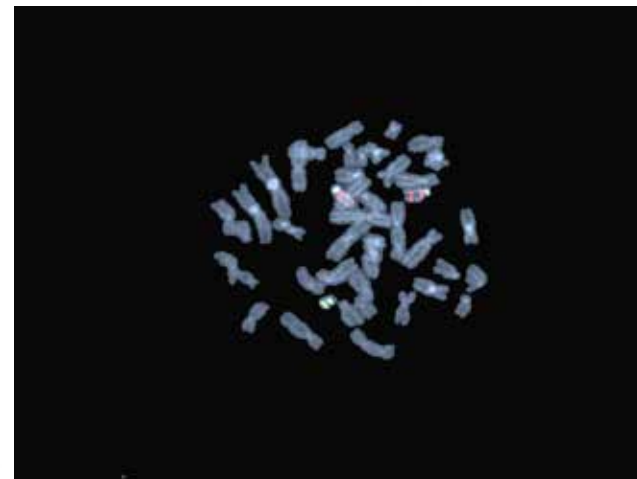
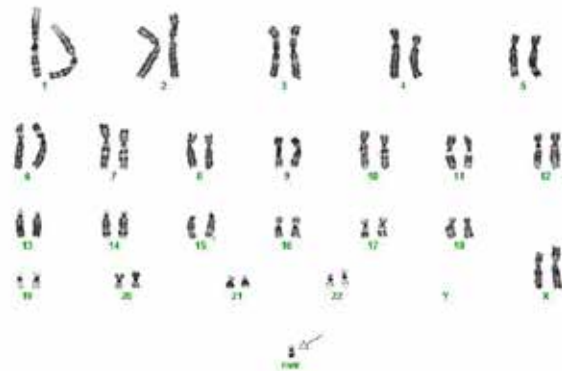
# risc baix

# més risc en les translocacions amb possible segregació **3:1**

# Situacions de risc d'UPD en diagnòstic prenatal

1. *Relacionats amb anomalies cromosòmiques estructurals*
  - 1.3 *Cromosomes marcadors procedents dels cr. 6, 7, 11, 14 i/o 15*

# el risc de UPD15 en fetus amb un marcador inv dup(15) de novo s'ha estimat en un 7,7%

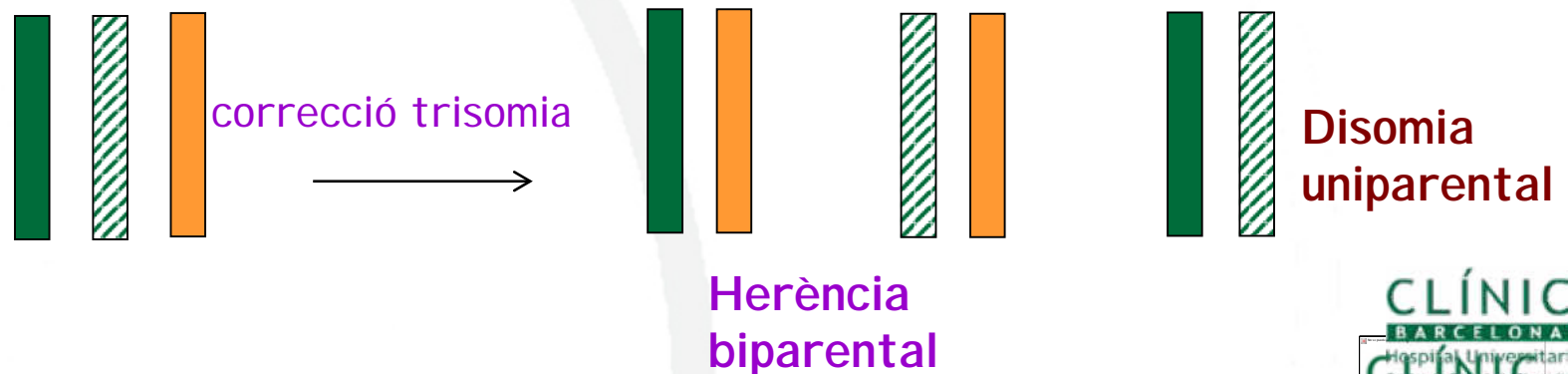


# Situacions de risc d'UPD en diagnòstic prenatal

## 2. Relacionats amb anomalies cromosòmiques numèriques amb implicació dels cr. 6, 7, 11, 14 i/o 15

# risc potencial d'UPD en els casos de **mosaics confinats a la placenta** (en cas de trisomia 15 el risc d'UPD s'ha estimat entre el 11-29%)

# quan hi ha una trisomia inicial el risc teòric és del 33%



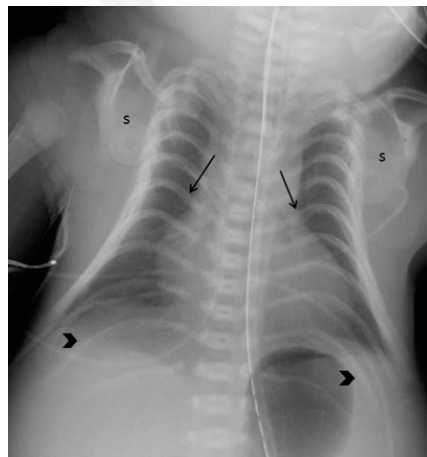
# Situacions de risc d'UPD en diagnòstic prenatal

## 3. Algunes anomalies ecogràfiques (amb cariotip normal)

# restricció de creixement asimètrica....UPD(7)mat

# sobrecreixement + macroglòssia + omfalocel...UPD(11)pat

# tòrax petit amb costelles “en campana”....UPD(14)pat

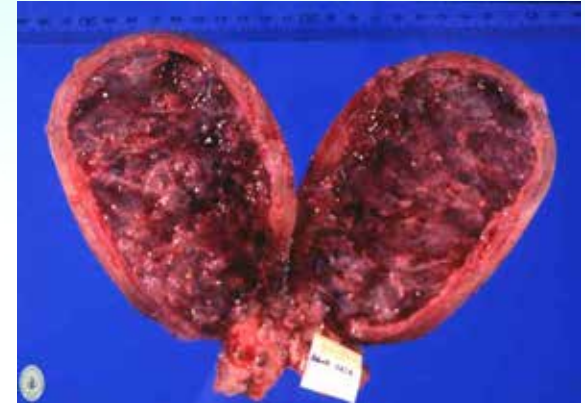




# Altres anomalies epigenètiques

## Mola hidatiforme completa **46,XX (patpat)**

- teixit trofoblàstic
- degeneració pronucli femení
- duplicació dotació cromosòmica paterna



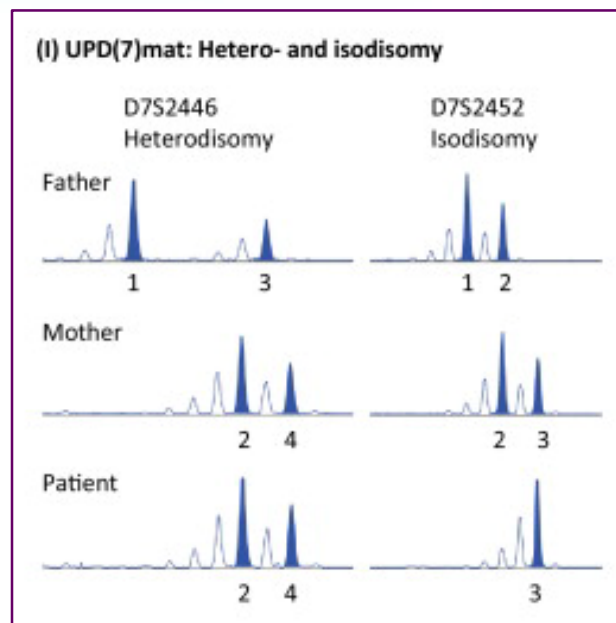
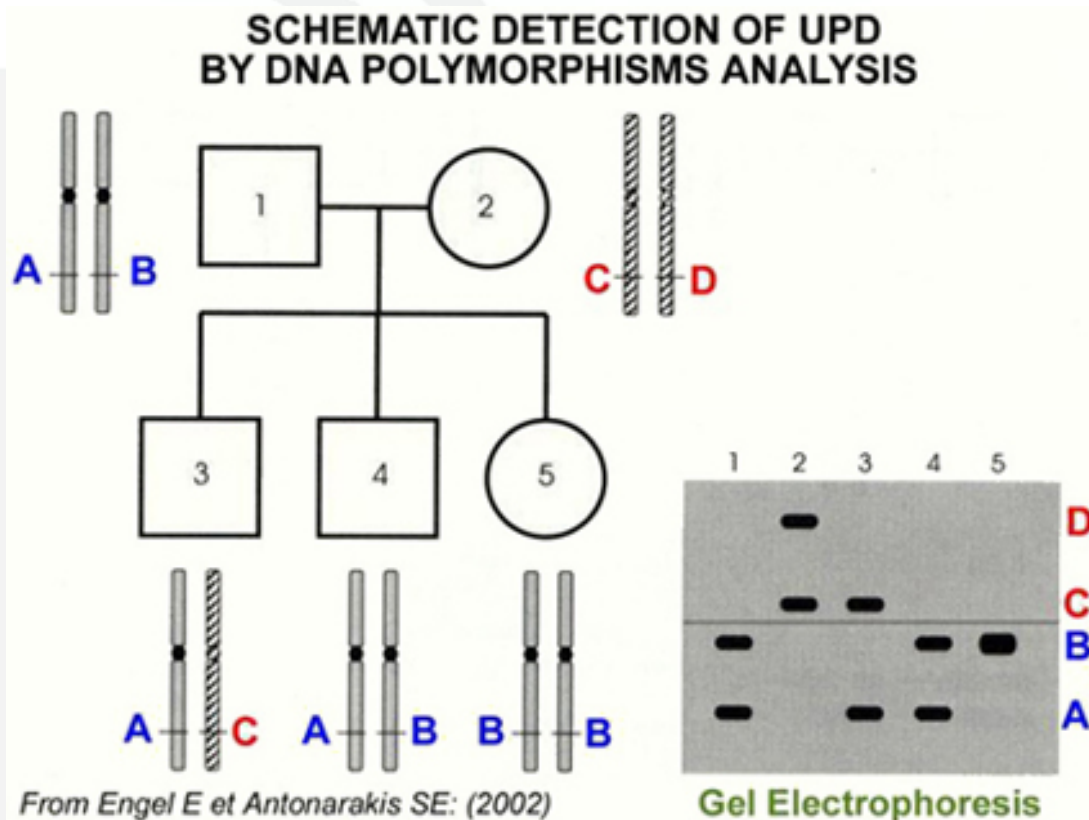
## Teratoma ovàric **46,XX (matmat)**

- varietat de teixits somàtics
- duplicació de la dotació materna en un ovòcit no fecundat



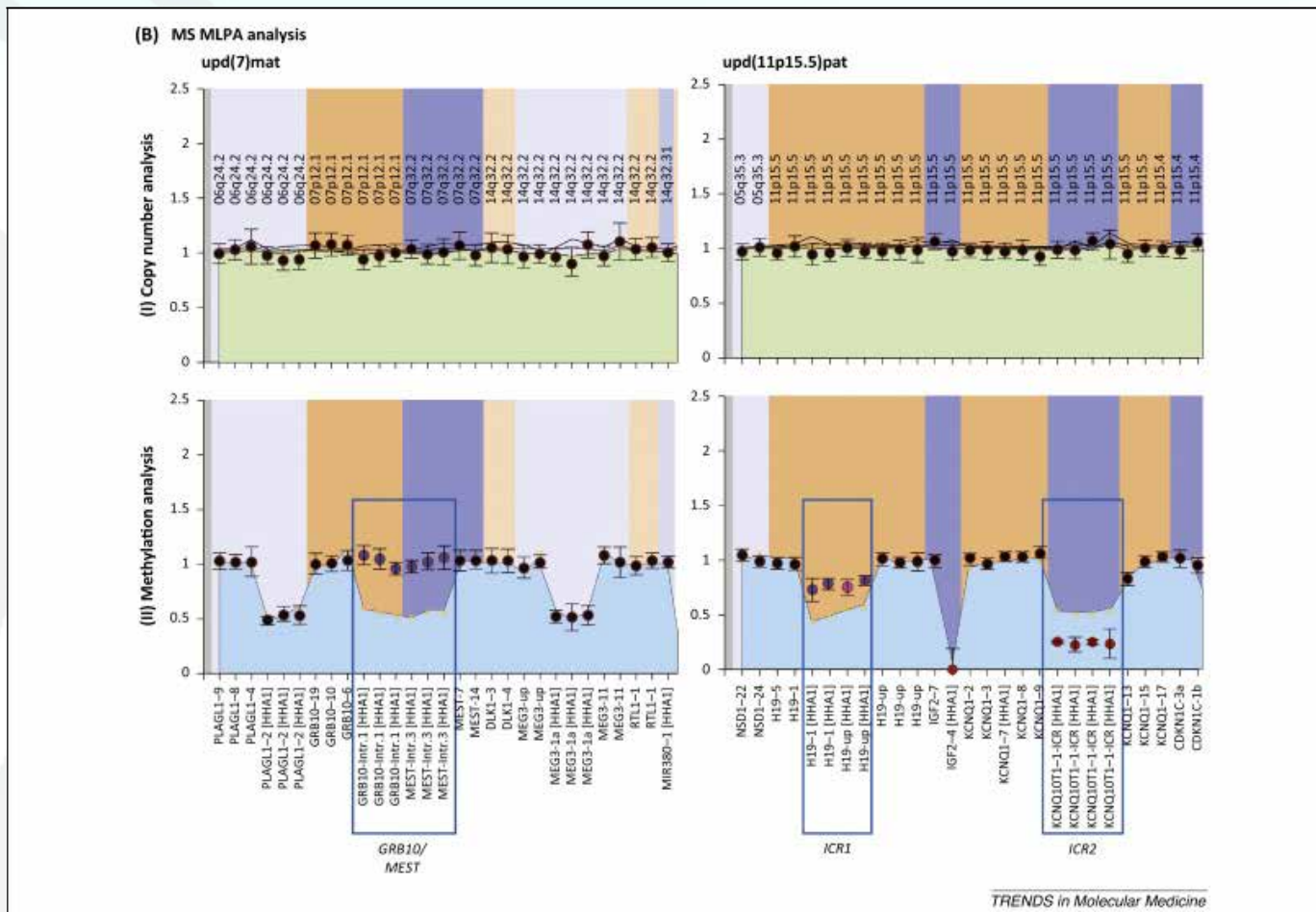
# Tècniques de detecció en diagnòstic prenatal

- anàlisi de microsatèl.lits en DNA obtingut de:  
amniòcits cultivats o sang fetal  
sang perifèrica dels pares



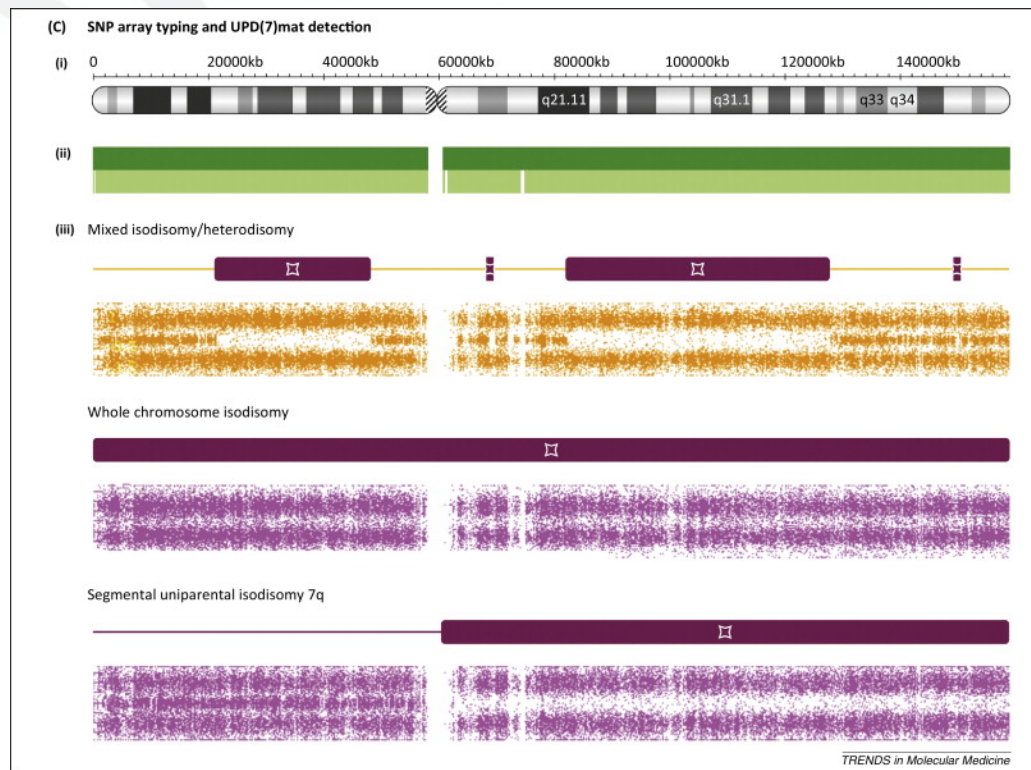
# Tècniques de detecció en diagnòstic prenatal

- Estudis de metilació (MLPA)



# Tècniques de detecció en diagnòstic prenatal

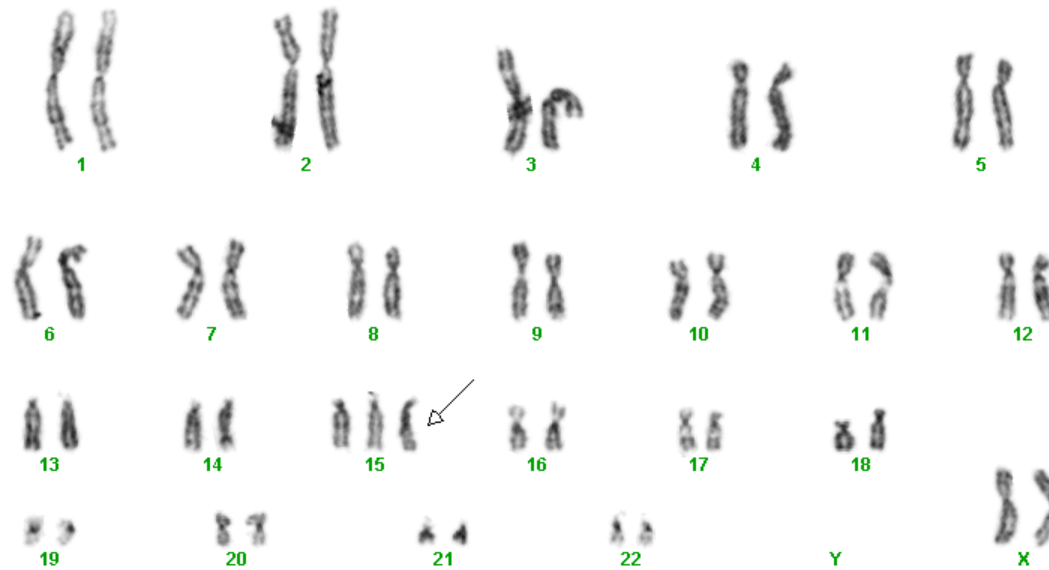
- SNP-array (per diagnòstic d'isodisomies):  
detecta pèrdues d'heterozigositat



# Casos clínic

- Gestant 41 anys
- BC a les 12+4 set. gestació
- Ecografia normal

BC: 47,XX,+15

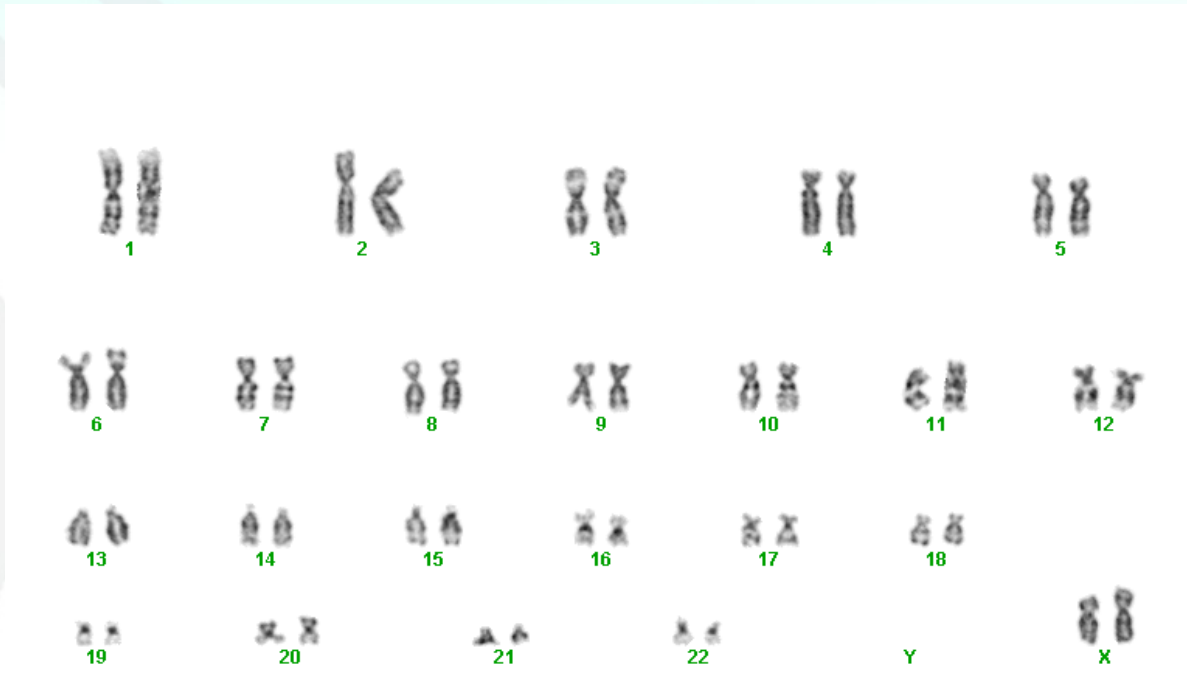


+15

# Casos clínic

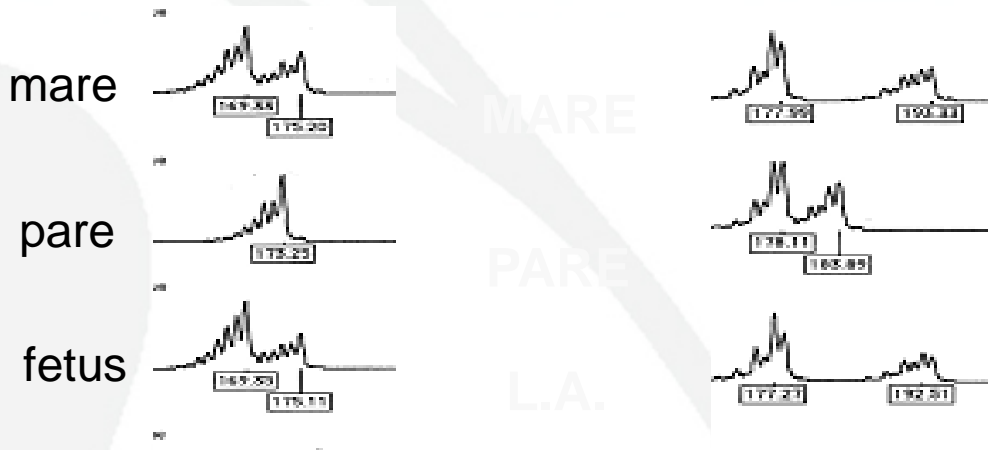
- Amniocentesi a les 16 s.g.

LA: 46,XX



# Casos clínics

- Estudi de microsatèl·lits amb DNA dels progenitors i del fetus (amniòcits cultivats)

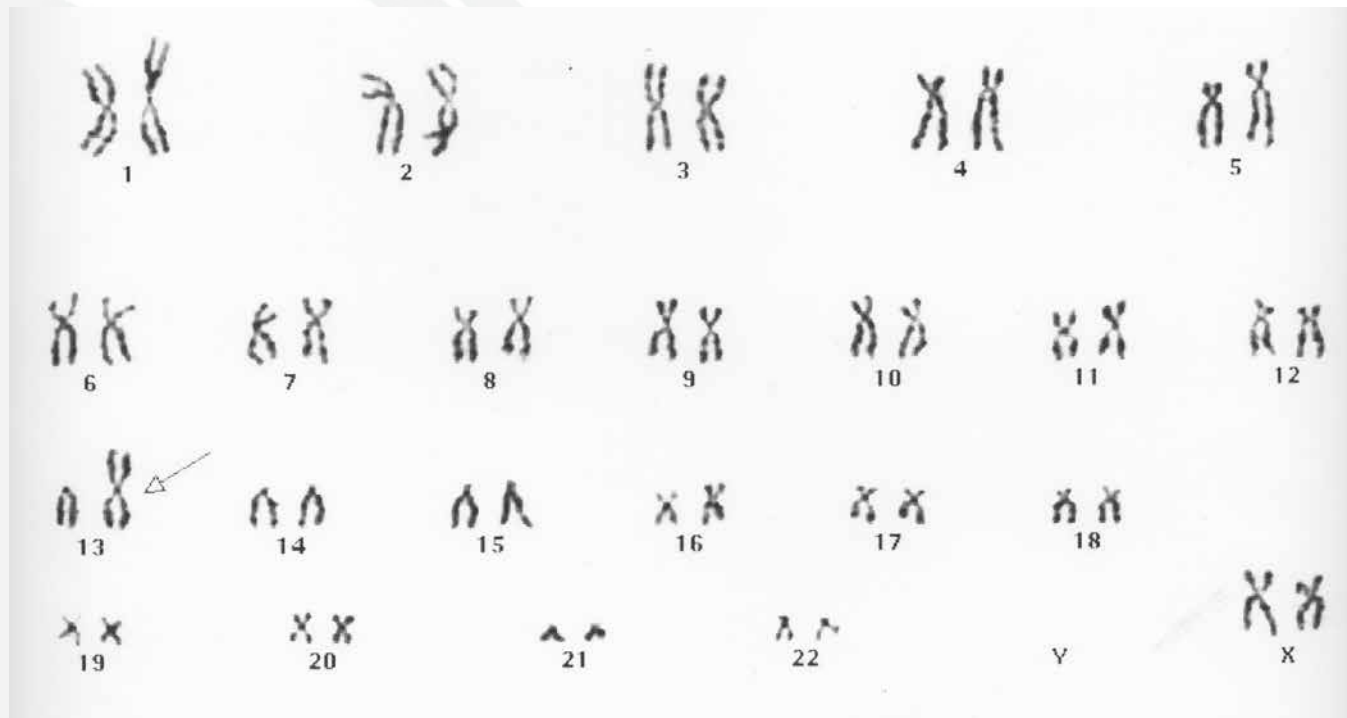


**UPD(15)mat:**  
**Prader-Willi**

# Casos clínic

- Gestant de 34 anys
- Portadora de D.M.Becker
- BC a les 10 set. gestació
- Ecografia normal

BC:  
trisomia 13  
per t(13;13)



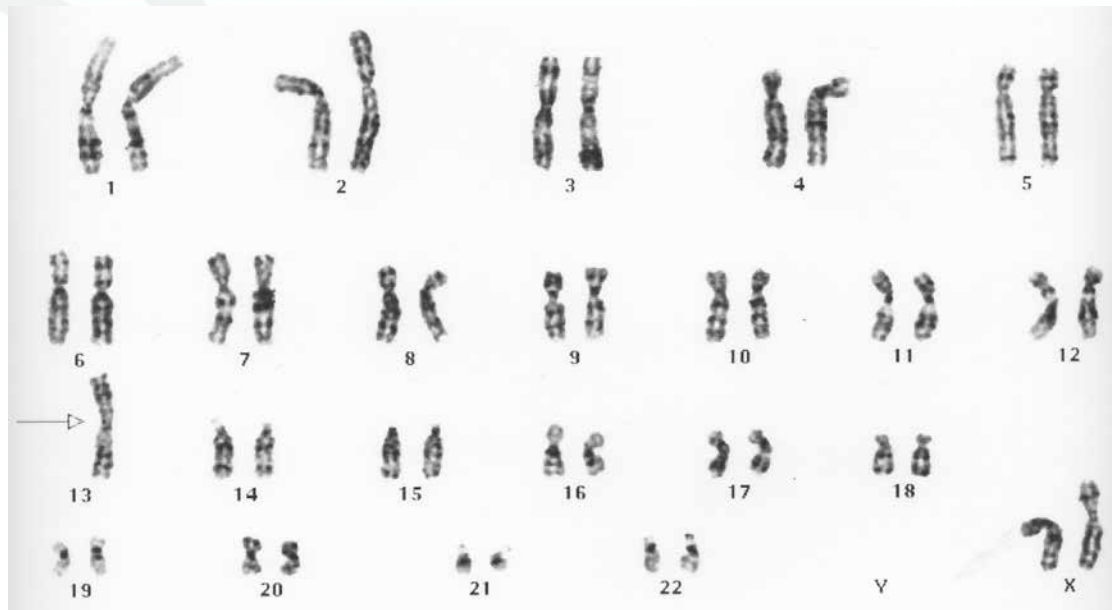


# Casos clínic

- Amniocentesi a les 16 s.g.
- Ecografia normal

LA:

45,XX,der(13;13)(q10;q10)



# Casos clínics

- Estudi de microsatèl·lits amb DNA dels progenitors i del fetus (amniòcits cultivats)

∅ Isodisomia paterna (isocromosoma 13)

§ Fenotip?

§ Consell genètic?

