



## Analisi MS-MLPA per Sindrome di Prader-Willi e Sindrome di Angelman

### LA SINDROME DI PRADER-WILLI E LA SINDROME DI ANGELMAN

La sindrome di Prader-Willi (PWS) e la sindrome di Angelman (AS) sono due distinte malattie neurogenetiche caratterizzate da ritardo mentale e della crescita. Queste patologie sono causate da profili di espressione anomali di sequenze geniche localizzate nella stessa regione cromosomica 15q11-q13.

L'espressione delle sequenze geniche in questa regione è regolata da imprinting parentale che si realizza mediante stati di metilazione differenziata nella copia di derivazione paterna e in quella di derivazione materna.

La metilazione di particolari sequenze agisce come segnale inibitorio alla loro espressione: in particolare, nella regione 15q11-q13, la metilazione differenziale determina l'espressione dei geni SNRPN e NDN solo quando caratterizzati da imprinting paterno e del gene UBE3A quando presente nella regione un imprinting materno.

L'assenza della copia allelica paterna della regione 15q11-q13, causata da delezione o da disomia uniparentale materna, è causa di PWS.

L'assenza della copia materna della stessa regione, determinata da delezione o disomia uniparentale paterna, provoca invece AS.

Una percentuale ridotta di casi sono invece determinati da mutazioni puntiformi nei centri di imprinting o interne ai geni SNRPN, NDN o UBE3A.

### TEST DI METILAZIONE DELLA REGIONE 15q11-q13 MEDIANTE MS-MLPA

Il test di metilazione mediante tecnica MS-MLPA (Methylation-Specific Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) si avvale di un pannello di 33 sonde specifiche per la regione 15q11-q13 (kit SALSA MS-MLPA ME028 - MRC-Holland) che permette di verificare sia lo stato di metilazione che le possibili variazioni nel numero di copie della regione critica.

#### Sensibilità clinica del test MS-MLPA

Il test MS-MLPA risulta positivo in circa il 99% dei casi PWS e approssimativamente nel 78% dei casi di AS.

In caso di livello di metilazione anomalo e dosaggio allelico normale è consigliato estendere l'esame per differenziare la causa genetica tra UPD o presenza di difetti di imprinting.

Questo metodo non può rilevare inoltre AS causata da mutazioni puntiformi nel gene UBE3A che andrebbero consigliate come estensione di analisi in caso di negatività a MS-MLPA.

L'esame viene eseguito su un campione di sangue periferico, per il prelievo del quale non sono richiesti digiuno né precauzioni specifiche. Il tempo medio di risposta è di 30 giorni.

I criteri per l'indagine applicati dal laboratorio sono quelli raccomandati dalle linee guida nazionali ed europee<sup>1</sup>.

Si precisa che:

- il trattamento dei dati genetici avviene nel rispetto dei diritti, delle libertà fondamentali e della dignità degli interessati
- il materiale biologico su cui viene eseguita l'indagine viene prelevato per le sole finalità di diagnosi, cura, prevenzione e ricerca scientifica (in quest'ultimo caso tutti i dati sono trattati in forma anonima) e che per le medesime finalità può essere conservato anche dopo la conclusione dell'esame.

<sup>1</sup> Practice guidelines for the molecular analysis of Prader-Willi and Angelman syndromes - BMC Med Genet. (2010) 11:70.