

Genome Imprinting and Prader-Willi Syndrome / Angelman Syndrome

Prader-Willi 症候群 (PWS) 及 Angelman 症候群 (AS) 均為染色體 15 號 q11-q13 區域基因異常而導致的疾病。在西方國家，兩者的發生率各大約是每 10000~20000 名新生兒有一位。Prader-Willi 症候群在新生兒的表現為低肌肉張力 (hypotonia)，吞嚥困難，當小孩子慢慢長大之後，有發展遲緩，暴飲暴食，肥胖的現象。較大的小孩子則有智障，強迫性行為 (obsessive-compulsive disorder) 及輕度的畸型 (dysmorphism)。Angelman 症候群特徵為 ataxia、seizure、過動、重度智障、不會說話及小腦症等，亦被稱為 "Happy Puppy Syndrome"。

雖然造成 PWS 及 AS 的基因均為位於 15q11-q13，但臨床表徵完全不同，因為位於 15q11-q13 的基因表現會因來自父親或母親而有不同之功能，即所謂的基因銘記效應 "Genome imprinting"。PWS 病人之中，有 70% 有 15q11-q13 來自父親染色體的缺失，大約 25% 的病人其兩個第 15 號染色體都來自母親 (maternal uniparental disomy (UPD))，另外有少數是因銘記效應出了差錯而引起 (imprinting mutation)。在 AS 患者之中，有 70% 是因為有來自母親 15q11-q13 的缺失，大約 2-3 人的病人其兩個第 15 號染色體都來自父親 (paternal) (UPD)，其他所有病人 (30%) 是由基因突變所造成。

Prader-Willi Syndrome / Angelman Syndrome 的基因診斷

在 PWS 約有 70% 左右的病例是因為源自父親的第 15 號染色體缺失(deletion) 所造成, 28% 的病例是因為兩個 15 號染色體都來自母親(uniparental disomy, UPD) 所造成, 極少數的病例雖然沒有 deletion 或 UPD, 仍然有異常的 methylation pattern, 可能是 15q11~q13 區域有 imprinting mutation 所造成。在 AS 約有 70% 左右的病例是來自母親的 15q11~q13 缺失, 3~5% 是兩個 15 號染色體都來自父親 (paternal UPD), 20% 既沒有 deletion 或 UPD, methylation pattern 也正常, 而可能是 UBE3A 基因的突變所造成。所以, 使用 Southern blot 或 PCR 檢驗 15q11~q13 區域 SNRPN 基因的 methylation pattern, PWS 患者幾乎百分之百都會有不正常的 methylation pattern, AS 患者則約有 80% (圖一)。

美國遺傳學會在 1996 年提出 Prader-Willi Syndrome / Angelman Syndrome 的診斷流程如下(1)：

Approach I

High resolution chromosome analysis for gross deletions or other rearrangements

Fluorescence in situ hybridization (FISH) for microdeletions

Detection of UPD with microsatellites

Methylation study (PCR or Southern blot)

Approach II

High resolution chromosome analysis

Methylation study

FISH and UPD detection (optional)

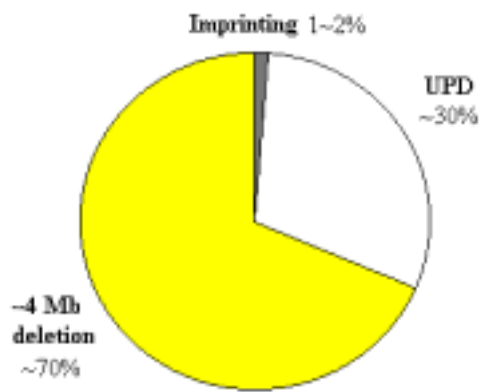
如果要了解發病的原因, 當然以 Approach I 所得的結果最為完整; 如果祇是為了臨床診斷, 則以 Approach II 比較符合經濟效益。我們目前可以提供所有的診斷方式, 但是除非為了研究疾病的原因, 站在成本效益的考量, 還是建議以 methylation study 為主要的診斷方式。

[Reference]

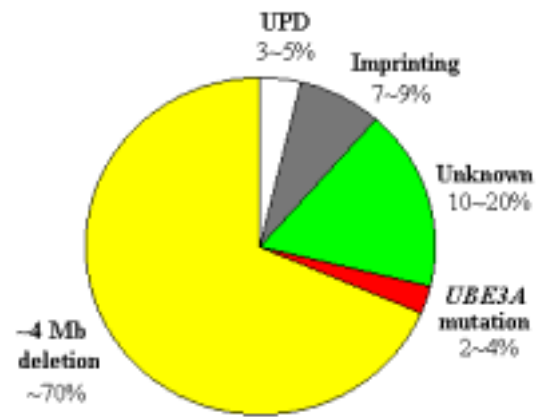
1. ASHG/ACMG (American Society of Human Genetics/American College of Medical Genetics Test and Technology Transfer Committee)(1996) Diagnostic testing for Prader-Willi and Angelman syndromes: report of the ASHG/ACMG

Test and Technology Transfer Committee. *Am. J. Hum. Genet.* 58:1085-1088

Prader-Willi syndrome



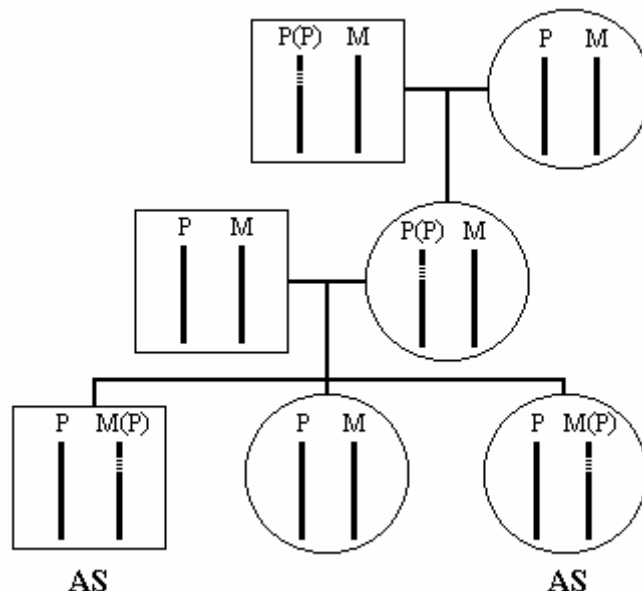
Angelman syndrome



家族性 Angelman syndrome

Angelman syndrome(AS)的病因到目前為止仍未完全明瞭；然而，其與來自母親的染色體位置 15q11-q13 上基因的表現有密切關係。在 AS 病人中，約有 70% 左右是來自母親的染色體位置 15q11-q13 有缺失 (deletion)，3~5% 是兩個 15 號染色體都是來自父親 (paternal UPD)，7~9% 是由於 imprinting 發生問題所引起的。另有 20% 的病人既沒有 deletion 或 UPD，methylation pattern 也正常，而可能是 UBE3A 基因的突變所造成 (1~5)。

雖然 AS 病人通常都有明顯的臨床徵狀，來提供臨床醫師下診斷；然而 DNA level 的分子診斷也是不可或缺的一環。如附圖中所示，當母親的染色體位置 15q11-q13 發生突變時，這個突變的染色體有 50% 的機率會遺傳到下一代而造成 AS。換句話說，病人的兄弟姊妹中 AS 的再發率 (recurrence rate) 相當地高。目前診斷 AS 最簡單直接的方法是 methylation-specific PCR，其能診斷出 80% 的 AS 病人。然而，methylation pattern 正常的 20% 的病人則無法由此方法診斷出。這類病人可能帶有 UBE3A 基因的突變，因此也有 50% 的 recurrence rate。成大病理研究中心目前除了提供 methylation-specific PCR 分子診斷外，也致力於研發新的診斷項目來偵測 UBE3A 基因的突變。相信這個技術的建立將可較有效地防止 AS 在同一家庭之內再度發生。



說明:祖父的 germ line UBE3A 基因突變 P(P)，傳至母親，由於從父系來的 UBE3A 基因不表現 (paternally imprinted)，所以沒有在母親引起不正常的表現。但是變成 maternal imprints M(P)之後，會對 50% 的孩子造成影響。