

# *L'epigenetica e la sindrome di Prader-Willi*

**Roberto Toni & Alexander Haumer**

**L'Endocrinologo**

ISSN 1590-170X

Volume 17

Number 3

L'Endocrinologo (2016) 17:167-170

DOI 10.1007/s40619-016-0196-8



**Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer International Publishing AG. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at [link.springer.com](http://link.springer.com)".**

## L'epigenetica e la sindrome di Prader-Willi

Roberto Toni<sup>1,2,3</sup> · Alexander Haumer<sup>4</sup>

Publicato online: 20 giugno 2016  
© Springer International Publishing AG 2016

Il termine “epigenetica” è divenuto una chiave interpretativa per la comprensione di molte patologie endocrino-metaboliche che vengono oggi considerate il “risultato fenotipico” di variazioni nel livello di metilazione del DNA. In particolare, pseudoipoparatiroidismo, sindrome di Beckwith-Wiedemann, ritardo intrauterino di crescita, carcinoma papillifero della tiroide, feocromocitoma/sindrome di Von Hippel-Lindau, tumori neuroendocrini sporadici del pancreas, adenomi delle paratiroidi e dell'ipofisi anteriore (primariamente morbo di Cushing), cancro dell'ovaio, mammella, endometrio, prostata, diabete mellito tipo 2 e sindrome metabolica, endometriosi [1, 2]. Tuttavia, in origine il termine venne coniato, nel 1942, dall'embriologo e genetista britannico Conrad Hall Waddington [3] per definire la rete di enzimi, proteine strutturali, cofattori, metaboliti e meccanismi di segnalazione coinvolti causalmente nello sviluppo somatico dell'embrione. Questa “rete” era per Waddington responsabile dell'*epifenotipo*, ossia del risultato morfologico a partire dal materiale ereditario nucleare, il genotipo, interagente con l'ambiente esterno e il contesto tissutale specifico (Fig. 1a–c).

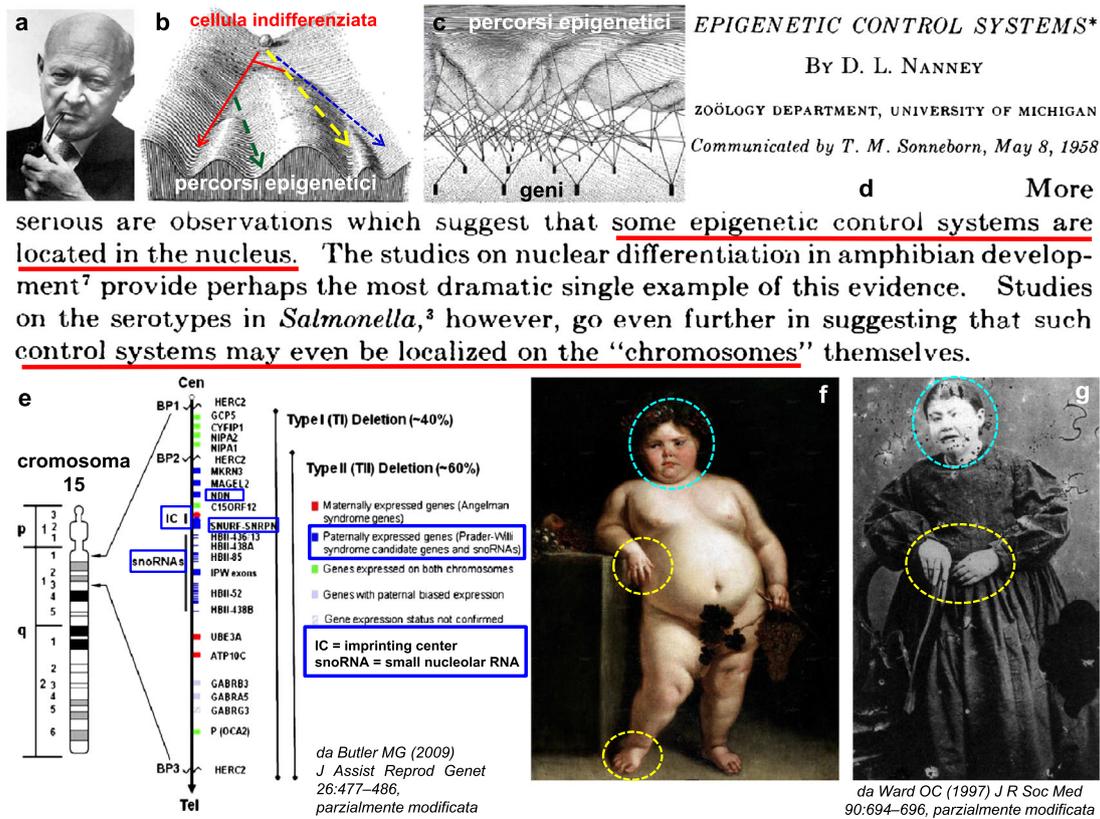
In termini di biologia teorica questa prospettiva rappresenta un'antecedente della “rete di procedure” per l'auto-

assemblaggio tridimensionale (3D) di un corpo [4]. Waddington, infatti, mutuò il termine dal nome della teoria dello sviluppo embrionale fondata nel XVII secolo (su basi aristoteliche) e nota come “epigenesi”, che interpretava l'auto-assemblaggio 3D prenatale come una sequenza di trasformazioni da forma indifferenziata a forma differenziata, in opposizione al “preformismo”, che prevedeva la precostituzione somatica finale all'interno delle cellule germinali. Sedici anni più tardi lo zoologo americano David Ledbetter Nanney applicò il termine all'insieme dei meccanismi genetici per l'istoregolazione (Fig. 1d), evidenziando che i vincoli epigenetici per il differenziamento tessuto-specifico (e quindi per la funzione cellulare locale) erano operativi già a livello cromosomico e trasmissibili, indipendentemente da mutazioni geniche [5].

Circa 20 anni dopo fu dimostrato che la metilazione in citosina di sequenze di DNA (oggi sappiamo nei dinucleotidi citosina-fosfoguanina o CpG) o di loro proteine regolatrici inducevano modificazioni cromatiniche, i cui effetti trascrizionali (primariamente inattivazione genica, come nel cromosoma X) erano transgenerazionali in assenza di mutazione del DNA [6, 7]. Nel 1980, poi, fu chiaro che, nel topo, uno zigote con 2 patrimoni genetici identici, provenienti dallo stesso genitore (trapianto nell'oozite di due nuclei meiotici maschili o femminili) era letale per lo sviluppo, indicando che i cromosomi parentali dovevano avere, per ciascun genitore, un'“impronta” specifica da trasmettere alla prole, il cosiddetto *imprinting* genomico [8, 9]. Infine, nel 1987 il genetista australiano Robin Holliday associò la metilazione del DNA o la sua assenza (epimutazioni) ai vincoli epigenetici trasmissibili, come l'*imprinting* genomico [10], inaugurando l'era dell'eziopatogenesi epigenetica, che oggi include sia modificazioni nella sintesi (ossia post-traduzionali) delle proteine strutturali della cromatina, gli istoni, in modo da impedire la trascrizione del DNA sia l'espressione di RNA

✉ R. Toni  
[roberto.toni@unibo.it](mailto:roberto.toni@unibo.it); [roberto.toni@unipr.it](mailto:roberto.toni@unipr.it);  
[roberto.toni@tufts.edu](mailto:roberto.toni@tufts.edu)

<sup>1</sup> U. Antropometria e Medicina delle Costituzioni, Centro Interdipartimentale di Medicina dello Sport e dell'Esercizio Fisico, Università degli Studi di Parma, Parma, Italia  
<sup>2</sup> Accademia delle Scienze dell'Istituto di Bologna, Bologna, Italia  
<sup>3</sup> Dept. of Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Tufts Medical Center–Tufts University School of Medicine, Boston, USA  
<sup>4</sup> Laboratory of Tissue Engineering, Department of Biomedicine, University Hospital Basel, Basel, Switzerland



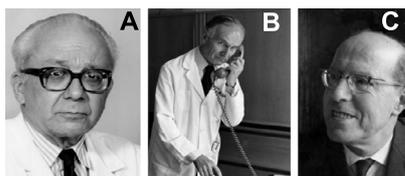
**Fig. 1** (a) CH Waddington (Robertson A, Biogr Mem Fellows R Soc, 1977); (b) paesaggio epigenetico (Waddington CH, Organisers and Genes, 1940, parzialmente modificato). Ogni cellula può passare dallo stadio immaturo (linea continua rossa) a quello maturo (linee tratteggiate) seguendo percorsi molecolari diversi (avvallamenti) che ne canalizzano il destino (differenziamento = maturazione funzionale). Scelto un percorso potrà “spostarsi” a un altro solo se i “vincoli” tra questi (l’altezza delle pareti degli avvallamenti) sono piccoli o rimossi; (c) questi “vincoli” (corrispondenti alla metilazione del DNA) sono stabiliti dalle interazioni tra reti di geni differenti (genotipo) e tra queste reti e l’ambiente (Waddington CH, The Strategy of the Genes, 1957, parzialmente modificato). Il concetto, ancora valido e superato solo dall’induzione alla pluripotenza e dal trans-differenziamento, giustifica la difficoltà degli studi di associazione sul genoma (*genome-wide*) nell’identificare patologie a gene singolo; (d) frontespizio dell’articolo originale di Nanney e prima affermazione sull’esistenza di “vincoli” epigenetici (*in rosso*) a livello cromatinico; (e) schema delle delezioni sul cromosoma 15 nella SPW. I soggetti con delezione interstiziale più ampia (tipo I) presentano disturbi comportamentali più gravi rispetto a quelli con delezione meno estesa (tipo 2). L’inibizione farmacologica della metilazione del complesso SNURF/SNRP (incluso tra i

geni paterni perduti, *tutti in blu*), responsabile dell’attività del centro di *imprinting*, riattiva l’allele materno silenziato, suggerendo che una strategia analoga potrebbe essere utilizzata per trattare altre endocrinopatie da disregolazione epigenetica; (f) La Monstruosa desnuda (1680), ritratto di Eugenia Martinez Vallejo a 6 anni. Si noti l’obesità centrale, l’acromicria (*cerchio giallo*) e la *facies* tipica (*cerchio azzurro*) per SPW, con fronte e bocca piccole, labbro superiore sottile, angoli della bocca verso il basso, occhi a mandorla. Pesava 60 kg ed era iperfagica; (g) fotografia della paziente di Langdon Down (25 anni, 1865). Si notino i medesimi tratti costituzionali e somatici (*cerchi giallo e azzurro*) della Monstruosa; già a 13 anni aveva un BMI = 29,3 kg/m<sup>2</sup>, che salì da 39,6 (20 anni) a 51 (21 anni) sino a 54,5 (25 anni). La paziente presentava ritardo mentale, disturbi comportamentali, iperfagia, amenorrea primitiva, annessi piliferi ridotti, assenza di libido, dispnea, russamento, ipotonia antigraavitaria. Down prescrisse una dieta iperproteica (circa 1200 kcal) che, in 1 anno, ridusse di 32 kg (34%) il peso corporeo, verosimilmente per effetto anoressizzante centrale svolto dalla condizione chetogenica alimentare, inibente anche il rilascio di grelina gastrica. Abbandonata la dieta, morì a 33 anni per insufficienza respiratoria nel sonno

non codificanti, in grado di favorire la metilazione tramite reclutamento della DNA-metiltransferasi.

Subito dopo, nel 1989, fu descritta la prima condizione clinica con perdita di *imprinting* genomico, la sindrome di Prader-Willi (SPW), dovuta a mancanza di espressione di geni, implicati nella maturazione cerebrale, sul braccio lungo dell’autosoma 15 (15q11–q13) [11]. Oggi sappiamo che la SPW dipende: (a) nel 70% dei casi, da delezioni interstiziali nello spermatozoo, con perdita del dominio paterno

espresso e ritenzione di quello materno metilato non espresso; (b) nel 25% dei casi, da eliminazione del cromosoma 15 paterno nell’ovulo fecondato ma privo di disgiunzione meiotica, da cui risulta trisomia 15 (incompatibile con la vita) e successivo “salvataggio” con perdita allelica paterna, generando una disomia 15 materna metilata; (c) nel 5% dei casi, da microdelezioni della regione paterna che, su 15, controlla la metilazione allelica (c.d. centro di *imprinting*) (Fig. 1e).



**D**  
A. Prader, A. Labhart und H. Willi (Universitätskinderklinik, Zürich):  
Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligo-  
phrenie nach myatonieartigem Zustand im Neugeborenenalter.

**Questa sindrome è caratterizzata da bassa statura, acromicria, adiposità, ritardo mentale e, di regola, è preceduta da una forma estrema d'ipotonia muscolare durante l'infanzia. Oltre a caratteristiche degenerative minori variabili, nel maschio è regolarmente presente uno scroto piatto e ipoplasico con ritenzione inguinale o addominale dei testicoli.**

Fino ad ora abbiamo osservato questa sindrome in 5 maschi e 4 femmine. Il maschio di età maggiore ha 23 anni, mentre la femmina ne ha 15. La fascia d'età dei restanti pazienti è tra i 5 - 10 anni. Pazienti di età inferiore ai 5 anni sono stati esclusi da questo studio, data la presentazione incompleta del quadro clinico.

**L'estrema ipotonia muscolare è comune a tutti i neonati affetti dalla sindrome.** Questa richiede un periodo di ospedalizzazione prolungato, non essendo il neonato in grado né di muoversi, né di strillare né di succhiare. In questa fase, i riflessi miotatici non sono suscettibili o solo minimamente. I sintomi di questa fase spesso sono definiti come "debolezza di vita" o "mioatonia congenita". Dopo alcune settimane l'infante mostra un lieve miglioramento, però prima di essere in grado di muoversi energicamente e strillare passano alcuni mesi.

**Sebbene la grave ipotonia muscolare migliori gradualmente, non consente al bambino di stare seduto fino all'età di 1 anno e di camminare fino all'età di 2. A 2 anni, contemporaneamente alla diminuzione dell'ipotonia e dell'adinamia, il paziente sviluppa adiposità e si manifesta ritardo fisico e mentale.**

A 5 anni i pazienti sono affetti da ipotonia muscolare e ritardo motorio di minore entità, anche se i riflessi miotatici sono normalizzati. **La testa resta piccola in proporzione al corpo.** La radiografia non mostra cambiamenti significativi della sella turcica. Anche la triplice elettro-pneumo-encefalografia delinea un referto normale.

Sfortunatamente è stato possibile sottoporre ad analisi metaboliche solo la metà dei pazienti; però tutti mostrano un metabolismo basale normale. Anche le analisi del metabolismo dei carboidrati, degli elettroliti e dell'idrogeno non mostrano anomalie in nessun caso, eccetto **nel paziente di età maggiore che, a 17 anni, fu diagnosticato con il diabete mellito.** I pazienti non mostrano segni di ipotireosi. **Lo sviluppo puberale è ritardato e incompleto. I 17-KS dei pazienti con età maggiore sono chiaramente bassi. Nel paziente di 23 anni è stato rilevato un livello elevato di gonadotropina, che indicherebbe un ipogonadismo ipergonadotropo da criptorchidismo.** Lo striscio vaginale della paziente di 15 anni conferma un netto effetto dell'estrogeno. **Sembra quindi che non si tratti di un'insufficienza ipofisaria, ma di un disturbo ipotalamico.** Fino ad ora non siamo riusciti a trovare evidenze né per un'etiologia ereditaria, né per un'embriopatia.

Riassumendo, possiamo dire che **si tratta di una sindrome clinica chiaramente definita, uniforme e non rara.** Nel lattante e nel bambino piccolo ricorda la mioatonia congenita di Oppenheim. Nel bambino di età scolare e più grande, ricorda invece la distrofia adiposogenitale di Fröhlich, la sindrome di Laurence-Moon-Biedl e il nanismo ipofisario. Comunque, al di là di tutte le somiglianze possiamo distinguerla da ognuna di queste sindromi.

**Fig. 2** (A) Andreas Prader, Direttore della Pediatria Universitaria di Zurigo, scomparso nel 2001, che nel 1966 introdusse l'orchidometro di Prader, catena di 12 sfere in legno da 1–25 ml di volume, per la determinazione delle dimensioni testicolari normali durante l'accresci-

mento; (B) Alexis Labhart, internista; (C) Heinrich Willi, neonatologo; (D) titolo e traduzione integrale del lavoro originale con la descrizione classica della SPW

Clinicamente, si tratta di una patologia neuroendocrina caratterizzata da obesità iperfagica e dismorfica, con ridotto rapporto massa magra/massa grassa, ritardo mentale, alterazioni comportamentali (atteggiamento compulsivo-ossessivo) e neurovegetative, inclusa l'apnea notturna, ipogonadismo ipogonadotropo con assenza/ritardo puberale e infertilità (ridotto priming del GnRH sui gonadotropi), criptorchismo e disgenesia gonadica primitiva nel maschio, bassa statura con mani e piedi piccoli (deficit di GH, in parte da disfunzione neuroregolativa), ipotonia generalizzata fetale e postnatale [12]. La sua prima evidenza obiettiva è rintracciabile nel XVII sec., quando re Carlo II Asburgo di Spagna (il "re impotente", verosimilmente affetto da sindrome di Kleinfelter con mosaicismo e criptorchidismo, che morì a 38 anni) chiese al pittore Juan Carreno de Miranda (contemporaneo di Velasquez) di dipingere la piccola Eugenia Martinez Vallejo i cui tratti somatici e costituzionali, oggi visibili in 2 quadri al Museo del Prado di Madrid, sono fortemente suggestivi per SPW (Fig. 1f). Un caso simile (Fig. 1g) fu poi riportato, nel 1864, dal britannico John Langdon Down (noto per la descrizione clinica della trisomia 21) che, per primo, sperimentò con successo un trattamento dietetico per ridurre l'obesità [13]. Infine, nel 1956 Prader, Labhart

e Willi (Fig. 2) pubblicarono la descrizione classica della sindrome [14]. Come intuì Down 150 anni fa, l'obesità iperfagica rappresenta il rischio maggiore di morbilità e mortalità prematura; il suo trattamento è oggi volto a combinare il blocco enzimatico della sintesi degli acidi grassi e l'anoressizzazione centrale [15] con l'uso del GH per ricostituire la massa magra e attivare la lipolisi periferica [12].

**Conflitto di interesse** Gli autori Roberto Toni e Alexander Haumer dichiarano di non avere conflitti di interesse.

**Consenso informato** Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

**Studi sugli animali** Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

## Bibliografia

- Zhang X, Ho S-M (2011) Epigenetics meets endocrinology. *J Mol Endocrinol* 46:R11–R32
- Garcia-Carpizo V, Ruiz-Llorente L, Fraga M, Aranda A (2011) The growing role of gene methylation on endocrine function. *J Mol Endocrinol* 47:R75–R79

3. Waddington CH (1942) The epigenotype. *Endeavour* 1:18–20
4. Toni R (2004) Topobiology: epistemological implications of an ontic theory in biomorphology. *Epistemologia* 27:83–106
5. Nanney DL (1958) Epigenetic control systems. *Proc Natl Acad Sci USA* 44:712–717
6. Riggs AD (1975) X inactivation, differentiation and DNA methylation. *Cytogenet Cell Genet* 14:9–25
7. Holliday R, Pugh JE (1975) DNA modification mechanisms and gene activity during development. *Science* 187:226–232
8. Surani MA, Barton SC, Norris ML (1984) Development of reconstituted mouse eggs suggests imprinting of the genome during gametogenesis. *Nature* 308:548–550
9. McGrath J, Solter D (1984) Completion of mouse embryogenesis requires both the maternal and paternal genomes. *Cell* 37:179–183
10. Holliday R (1987) The inheritance of epigenetic defects. *Science* 238:163–170
11. Nicholls RD, Knoll JH, Butler MG et al (1989) Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in non-deletion Prader-Willi syndrome. *Nature* 342:281–285
12. Burman P, Ritzen EM, Lindgren AC (2001) Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome. A review with special reference to GH. *Endocr Rev* 22:787–799
13. Down JL (1864) On polysarcia and its treatment. *Clin Lect Rep Lond Hosp* 1:97–103
14. Prader A, Labhart A, Willi H (1956) Ein syndrom von adipositas, kleinwuchs, kryptorchismus und oligophrenie nach myatonieartigem zustand im neugeborenenalter. *Schweiz Med Wochenschr* 86:1260–1261
15. Butler MG (2016) Weight loss and improvement in hyperphagia-related behavior: results from bestpws, a phase 3, randomized, placebo-controlled, clinical trial of beloranib, a methionine aminopeptidase 2 (MetAP2) inhibitor, in patients with Prader-Willi syndrome. In: *Endo Soc Abstracts LB-OR02-7*