

M. Moreno García, E. Barreiro Miranda

An Esp Pediatr 1998;48:567-574.

Impronta genómica

Se denomina impronta genómica a la expresión diferente de algunos genes en función del sexo del progenitor del que han sido heredados. La mitad del material genético de cada individuo es de origen paterno y la otra mitad materno. Para el desarrollo correcto es necesaria la presencia del DNA procedente de ambos progenitores. El genoma heredado de la madre parece ser más importante para el desarrollo fetal, mientras que el heredado del padre es más importante para el desarrollo de los tejidos extraembrionarios. Esto se ha puesto de manifiesto en varios experimentos con ratones, en los cuales uno de los dos pronúcleos del cigoto era reemplazado por otro, haciendo que en unos casos todo el material genético proviniera de progenitores varones y en otros casos de progenitores hembras. Aquellos cigotos que tenían dos pronúcleos maternos (cigotos ginogénéticos) formaban embriones con un crecimiento relativamente bueno, pero con placenta pequeña. Sin embargo los cigotos cuyo material genético provenía de dos progenitores masculinos (cigotos androgénéticos) tenían placentas relativamente normales, pero con un desarrollo embrionario pobre^(1,2). La diferente contribución al desarrollo del material genético materno y paterno también se evidencia en los cigotos triploides (69 cromosomas). Cuando 46 cromosomas son de origen paterno y 23 de origen materno tienen placentas sobredesarrolladas con molas parciales y, ocasionalmente, fetos relativamente normales con microcefalia. Pero cuando los cigotos triploides contienen el doble de cromosomas procedentes de la madre que procedentes del padre la placenta es pequeña y no quística y el feto, cuando está presente, tiene retraso en el crecimiento y macrocefalia⁽³⁾.

La mayoría de los genes de nuestro genoma se expresan desde sus dos alelos, el materno y el paterno. Sin embargo, algunos genes se expresan exclusiva o predominantemente en sólo uno de ellos, es decir, uno de sus alelos no se transcribe. Somos, por tanto, hemicióticos para esos genes, como ocurre con los genes del cromosoma X en el varón que están en una sola copia. Estos genes, que no se expresan, se dice que están marcados o "improntados" ("*imprinted*") y a este fenómeno se le denomina impronta genómica o marcaje genómico ("*genomic imprinting*"). La impronta genómica es un mecanismo de regulación genética por el cual existe un comportamiento dis-

tinto de cada alelo de un gen en función de su origen parental⁽⁴⁾. El marcaje ocurre antes de la fertilización, tiene lugar durante la producción de las células germinales masculinas o femeninas⁽⁴⁾, de modo que después de la concepción los genes no se expresaran en el alelo que éste marcado (el paterno o el materno). Estos genes estarán marcados o no según hayan sido heredados de la madre o del padre. La impronta puede borrarse, ya que un mismo gen en unas generaciones puede ser heredado del padre y en otras de la madre⁽³⁾.

La impronta o marcaje genómico no supone cambios en la secuencia de nucleótidos del DNA en esos genes, sino que ésta se produce por la adición de grupos metilos a los residuos de citosina de los dinucleótidos formados por citosina y guanina (CpGs). Los grupos metilos pueden crear una configuración local de la cromatina que hace los genes inaccesibles y por ello transcripcionalmente inactivos. En general, un alto nivel de metilación de los genes se relaciona con un bajo nivel transcripcional, aunque no siempre es así⁽⁵⁻⁷⁾. Los genes que están sujetos al fenómeno de impronta genómica tienen sitios CpG que dependiendo del origen paterno o materno están o no metilados. Durante la embriogénesis, en el período de preimplantación, ocurre una desmetilación general del genoma que también afecta a los sitios CpG de los genes con impronta genómica, pero algunos sitios en estos genes retienen su metilación. Así, en el gen H19, que es un gen sometido al marcaje genómico, Tremblay et al.⁽⁸⁾ vieron que los sitios CpG de este gen están metilados en el espermatozoide y no en el oocito, y esta metilación se conserva en el alelo paternal inactivo en el proceso de desmetilación de la fase de preimplantación.

Los genes con impronta genómica se organizan en dominios cromosómicos donde se colocan unos muy cerca de otros lo que sugiere que exista una regulación común para ellos.⁽⁹⁾ Hay dos regiones en el genoma humano en las que se han identificado genes con impronta genómica, en el brazo largo del cromosoma 15 la región q11-q13 y en el brazo corto del cromosoma 11 la región p15.5.⁽³⁾ Muy recientemente se ha encontrado un gen improntado en una tercera región cromosómica, 7q31-34.⁽¹⁰⁾ En la actualidad sólo se han localizado estas regiones, pero deben existir otras, ya que con varios cromosomas se produce patología cuando los dos miembros de la pareja proceden de un sólo progenitor (disomía uniparental), como comentaremos más adelante. Sin embargo, la localización exacta de regiones con impronta genómica dentro de estos cromosomas aún no se ha lo-

Hospital 12 de Octubre. Servicio de Genética. Madrid.
Correspondencia: Marta Moreno García. Glorieta Santa M^a de la cabeza, 9, 10^o Dcha. 28045 Madrid

grado.

En la región 15q11-13 se cree que existe un centro de improntación que regula la estructura de la cromatina, la metilación del DNA y la expresión de los genes. Las mutaciones en el centro de improntación, como comentaremos más adelante, pueden ser transmitidas de una forma silente a través de la línea germinal de un sexo, y parece que bloquean el borrado de la impronta en la línea germinal del otro sexo.⁽¹¹⁾

Se ha visto que en los genes con impronta genómica los alelos homólogos replican asincrónicamente, teniendo un alelo una replicación más temprana y el otro más tardía.^(12,13) También se ha observado que las regiones improntadas del genoma humano tienen diferencias en la frecuencia de recombinación en la meiosis masculina y femenina. La recombinación meiótica no ocurre al azar a lo largo del cromosoma, sino que parece estar restringida a regiones específicas. Además, algunas regiones del genoma sufren recombinación más frecuentemente en las células germinales de un sexo que en las de otro. Paldi et al.⁽¹⁴⁾ estudiaron la recombinación meiótica en las dos regiones cromosómicas que se sabe que tienen marcaje genómico, 15q11-13 y 11p15.5, y vieron que ambas regiones recombinan con mucha mayor frecuencia durante la meiosis masculina y con muy baja frecuencia durante la meiosis femenina.

Patología

Los genes que están marcados, “improntados”, en el alelo procedente de uno de los progenitores, son inactivos en ese alelo y se expresan solamente en DNA heredado del otro progenitor. Por ello, para el correcto desarrollo se requiere la contribución del material genético paterno y materno, es decir, una contribución biparental. Esta aportación biparental puede alterarse por dos mecanismos:

1) Cuando existe una deleción en el cromosoma que contiene el gen activo. El gen del otro alelo no puede suplir su función, porque está inactivado, y por tanto va a existir una repercusión fenotípica.

2) Cuando ambas copias de un cromosoma determinado, o de un segmento cromosómico, proceden de un solo progenitor. Esto se denomina disomía uniparental (DUP), si los dos cromosomas son idénticos, resultado de duplicación de un sólo cromosoma, se habla de isodisomía, si los cromosomas presentes son los dos homólogos de un mismo progenitor se denomina heterodisomía. Cuando existe DUP, de un cromosoma o segmento cromosómico que contenga regiones sometidas a impronta genómica, se produce patología, ya que el sujeto tiene las dos copias del gen inactivadas y ninguna copia activa.

Además, la DUP puede explicar algunos casos raros en que una enfermedad no sigue su patrón de herencia. Así, el primer caso publicado de DUP ocurrió en una niña con fibrosis quística cuya madre estaba también afecta. Esta enfermedad se hereda de forma autosómica recesiva, por tanto, salvo caso de DUP, es necesario que ambos progenitores sean portadores de la enfermedad para tener hijos enfermos. En este caso el padre no era portador, pero los estudios moleculares demostraron que la ni-

ña había heredado ambos cromosomas 7, que contenían los dos alelos mutados del gen de la fibrosis quística de la madre y ninguno del padre.⁽¹⁵⁾

La nomenclatura utilizada para la DUP es: upd, a continuación entre paréntesis el cromosoma al que afecta y después mat o pat según la DUP sea materna o paterna. Por ejemplo, en el caso anterior, una niña con DUP materna para el cromosoma 7, se escribiría: 46,XX,upd(7)mat.

La mayoría de las DUP se originan después de una concepción trisómica en la cual, como mecanismo de rescate, uno de los tres cromosomas se pierde. Cuando en estos casos se hace diagnóstico prenatal, es frecuente encontrarse trisomías (en todas las células o en mosaico) en la placenta y cariotipo normal en el estudio cromosómico del líquido amniótico.⁽¹⁶⁻²⁰⁾

No siempre la DUP se asocia a patología, pero se sabe que sí lo hace cuando los cromosomas implicados son los dos cromosomas 7 maternos, los 11 paternos, los 14 maternos o paternos, los 15 maternos o paternos,⁽³⁾ y los 16 maternos.⁽²⁰⁾

3) Además de las deleciones y la DUP, existe un tercer mecanismo por el que la impronta genómica puede verse alterada, se trata de las mutaciones de metilación que comentaremos más adelante.

La impronta genómica está implicada en la patogenia de varios síndromes y tumores.⁽²¹⁾ Además interviene en la expresión fenotípica de varias enfermedades.

Síndromes:

1) Síndrome de Prader-Willi y síndrome de Angelman

Estos dos síndromes son los ejemplos típicos de impronta genómica, se produce por alteraciones en una de las regiones cromosómicas en las que se han detectado genes “improntados”, la 15q11-13. Los rasgos clínicos de estos dos síndromes son diferentes, sin embargo, ambos son debidos a anomalías (microdeleciones en la mayoría de los casos) en la misma región del cromosoma 15, q11-q13. La diferencia estriba en origen materno o paterno del material genético alterado o ausente. En el síndrome de Prader-Willi (SPW) falta (o está inactivado) el material genético de esta región del cromosoma 15 procedente del padre, en el síndrome de Angelman (SA) falta (o está inactivado) el material genético de la madre para esa misma región.⁽²²⁾

El SPW se caracteriza por problemas de alimentación en la infancia, hiperfagia con obesidad de comienzo a los 1-2 años de edad, hipotonía, talla baja y retraso mental de medio a moderado. Otras alteraciones frecuentemente asociadas son: hipogonadismo, manos y pies pequeños, y dismorfismo facial menor: diámetro bifrontal pequeño, ojos con forma de almendra, paladar arqueado y boca abierta en triángulo.

El SA se caracteriza por prognatismo con lengua protuberante, retraso mental (más severo que el del SPW), ausencia de habla, paroxismos de risa, movimientos espasmódicos atáxicos, aleteo de manos, microcefalia, mareos y EEG anormal.⁽²³⁾ Los pacientes, tanto con SPW, como con SA, cuando son causados por microdeleción, pueden tener piel, cabello y ojos hipopigmentados, sobre todo cuando se les compara con sus familia-

Tabla I

	Padre / metilación gametos		Madre / metilación gametos		Hijos
1	P M*	→ P → M*	MP	→ M → M	50% PM = sano 50% M*M = enfermo
2	P* M	→ P*	MP	→ M → M	50% P* M = sano portador 50% P M = sano
3	P M	→ P → P	P*M	→ P* → M	50% PP* = enfermo 50% PM = sano
4	P M	→ P → P	P*M	→ M* → M	50% PM* = sano portador 50% PM = sano

* Mutación en el CI; PM= metilación biparental = sano; P*M y PM*= metilación biparental pero portador de mutación en el CI; MM*= metilación uniparental materna = SPW; PP* = metilación uniparental paterna = SA

res.⁽³⁾ Esto ocurre porque la delección afecta al gen P, su homólogo en ratones se ha visto que produce alteraciones en la pigmentación.⁽²⁴⁾ Los pacientes con DUP no presentan esta hipopigmentación, porque tienen dos copias funcionales del gen P, ya que este gen no está “improntado”. Por ello, cuando un paciente presenta hipopigmentación indica que la causa de su SPW o SA es una microdelección.

El SPW es el resultado de la pérdida de gen(es) que se expresan sólo en el cromosoma heredado del padre y el SA de la pérdida de gen(es) que se expresan sólo en el cromosoma heredado de la madre. Estos genes se pierden en el 65-75% de los casos por una microdelección en esa región cromosómica, si es en el cromosoma paterno el paciente tendrá un SPW, si en el materno un SA. En otras ocasiones la ausencia de esos genes es debida a DUP, la DUP materna ocurre en aproximadamente un 25% de los pacientes con SPW (ambos cromosomas 15 son maternos faltando, por ello, los genes paternos cuya ausencia causa el SPW).⁽²⁵⁾ La DUP paterna es responsable del 1-5% de los SA.^(26,27) El resto de los pacientes (en torno a un 5% de pacientes con SPW y a un 25% con SA) no presenta ni microdelección, ni DUP, en algunos de estos casos se han visto patrones de metilación alterados, por lo que se piensa que podrían ser causados por mutaciones en un centro de “improntación” o marcaje (CI) (*imprinting center*), que controla el borrado de la impronta en las células germinales para todos los genes con impronta genómica en la región 15q11-q13.⁽²⁷⁾ Estas mutaciones impedirían que se produjese el mecanismo de borrado de la impronta durante la gametogénesis. Mutaciones paternas en el CI en pacientes con SPW y maternas en el SA producirían una metilación del DNA uniparental y una expresión génica uniparental en loci heredados biparentalmente. Por tanto, a pesar de que el individuo ha heredado sus dos cromosomas 15 uno del padre y otro de la madre, presentan metilación del DNA uniparental en 15q11-13. Estas mutaciones se llaman mutaciones de “imprinting”, mutaciones de impronta o de metilación^(28,29) y se asocian a un alto riesgo de recurrencia.⁽³⁰⁾ Es, por tanto, muy importante conocer por cual de las posibles causas se ha producido el SPW o el SA, ya que mientras que el riesgo de recu-

rrencia en futuros hijos de las microdelecciones y de la DUP es menor del 1%, el riesgo en la descendencia de un progenitor portador sano de una mutación de “imprinting” es bien del 50% de hijos enfermos o bien del 50% de hijos portadores, según el sexo del progenitor y el origen paterno o materno del cromosoma en el que porta la mutación (Tabla I). Los padres con la mutación en el cromosoma heredado de su madre y las madres con mutación en el cromosoma heredado de su padre tienen un 50% de riesgo de hijos afectados de SPW en el primer caso y de SA en el segundo. Los padres portadores de la mutación en el cromosoma heredado de su padre y las madres con la mutación en el cromosoma heredado de su madre tienen un 50% de riesgo de hijos portadores, que podrán transmitir, a su vez, la enfermedad a sus hijos. En el caso de una mutación *de novo* en la línea germinal, o en la embriogénesis temprana, el riesgo para él y para sus sucesivas generaciones depende del sexo del abuelo del que proviene el cromosoma en el que está la mutación y del sexo del paciente.⁽³³⁾

Un 15-25% de los SA no tienen ni microdelección, ni DUP, ni patrón de metilación alterado, se cree que son debidos a mutaciones en el gen responsable del síndrome, que aún no ha sido identificado.^(31,32) No ocurre lo mismo en el SPW, por lo que se piensa que al menos dos genes distintos deben estar implicados la completa expresión de su fenotipo.⁽³³⁾

Por último, raramente, reordenamientos cromosómicos que implican a la región q11-13 del cromosoma 15 pueden ser responsables de SPW y SA.⁽³⁴⁾ En ocasiones son debidas a una mal-segregación de una translocación balanceada paterna que da lugar a sujetos con monosomías para la región 15q11-13.⁽³⁵⁻³⁹⁾ Otras veces translocaciones aparentemente balanceadas, con puntos de rotura en esta región, son responsables del SPW.^(40,41)

Los genes del SPW y del SA aún no han sido identificados. En 15q11-q13 se han encontrado varios genes que se expresan sólo en el cromosoma heredado del padre: SNRPN,⁽⁴²⁾ IPW⁽⁴³⁾ y ZNF127⁽⁴⁴⁾ y además dos transcritos anónimos que también se expresan sólo en el cromosoma paterno, PAR-1 y PAR-2. Cada uno de ellos son candidatos a ser los genes implicados en el SPW, se piensa que la pérdida de expresión de más de un

gen es la causante del SPW.⁽³³⁾ Muy recientemente se ha encontrado un gen candidato para el SA, el E6-AP ubiquitin-protein ligase (UBE3A),^(45,46) Se han visto mutaciones en este gen en pacientes con SA sin ninguna otra anomalía molecular.^(47,48)

2) Síndrome de Beckwith-Wiedeman

La otra región del genoma humano donde se han identificado genes con impronta genómica es la 11p15.5. Esta región cromosómica está implicada en el síndrome de Beckwith-Wiedeman (SBW).

Se caracteriza por sobrecrecimiento (que puede afectar a todo el cuerpo, a un hemicuerpo o sólo a varios órganos): placenta de gran tamaño, peso elevado al nacer, onfalocele, gigantismo con gran masa muscular, macroglosia y sobrecrecimiento de varios órganos abdominales, fundamentalmente páncreas, riñón y glándulas adrenales. Otros rasgos clínicos que pueden estar presentes son: hipoglucemia neonatal, nevus flameus e hipoplasia mediofacial.^(49,50) Estos enfermos tienen un riesgo elevado (7,5%-10%) de desarrollar tumor de Wilms y también de otros tumores embrionarios, como hepatoblastoma, rabdomiosarcoma y carcinoma adrenal.⁽⁵¹⁾

La sospecha de que un mecanismo de “imprinting” debía intervenir en este síndrome se debe a la observación de que en ciertos casos familiares existe una transmisión preferencialmente materna.⁽⁵²⁾ Posteriormente se comprobó cuando se encontraron casos debidos a DUP paterna.⁽⁵³⁾ Un 15-25% de los SBW esporádicos son debidos a DUP paterna,⁽⁵⁴⁾ que en todos los casos publicados es en mosaico, lo que sugiere que se trata de un evento que ocurre después de la fecundación.^(53,55,56)

La mayoría de los pacientes tienen cariotipos normales, pero en ocasiones ocurre en pacientes con anomalías cromosómicas que afectan al brazo corto del cromosoma 11: duplicaciones que incluyen la región 11p15.5,⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾ o traslocaciones o inversiones cromosómicas con puntos de rotura en esta región. Las duplicaciones en 11p15 son exclusivamente de origen paterno,^(60,61) mientras que las traslocaciones balanceadas y las inversiones son generalmente transmitidas por las madres.⁽⁵⁷⁾ Esto puede explicarse porque el gen del SBW heredado de la madre está normalmente suprimido, mientras que el alelo paternal es activo. Así, las duplicaciones de origen paterno conducirían a una duplicación de la dosis del gen. Del mismo modo, una duplicación de la dosis ocurriría en una traslocación o inversión de 11p15 heredada de la madre, ya que se ha visto que los reordenamientos balanceados pueden conducir a una hipometilación materna específica del gen IGF2 (que ha sido implicado en este síndrome) localizado distalmente al punto de rotura.⁽⁶²⁾ Se produce con ello una alteración de la improntación que hace que el alelo maternal traslocado permanezca activo.^(60,63) Por tanto, el SBW se produciría por duplicación de un gen expresado en el cromosoma heredado del padre, que es lo que ocurre en las duplicaciones, o por activación de un gen materno reprimido en condiciones normales como ocurre en las traslocaciones y en los casos heredados de forma autosómica.⁽⁶⁴⁾ Cuando la causa es una disomía uniparental paterna existe en el geno-

ma del paciente dos copias del gen responsable de origen paterno y, por tanto activas.⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾

La región crítica de este síndrome contiene los genes IGF2 (insulin-like growth factor 2), H19 y p57^{KIP2}.^(68,69) Estos tres genes se ha visto que están “improntados”, el IGF2 tiene expresión paterna,^(70,71) mientras que H19 y p57^{KIP2} tienen expresión materna.^(54,72)

El gen IGF2 es un factor de crecimiento, codifica una sustancia mitógena que se expresa ampliamente en el embrión y en el feto. Su presencia en doble dosis podría ser responsable del sobrecrecimiento que caracteriza el fenotipo del SBW y de la tendencia a desarrollar tumores. Weksber et al.⁽⁶⁹⁾ estudiaron 6 pacientes con SBW, de ellos en 4 casos los fibroblastos de estos pacientes mostraron expresión bialélica del IGF2, se excluyó disomía uniparental paterna, lo que sugiere que el SBW en algunos pacientes involucra una pérdida de la impronta de IGF2.

Otro gen que podría estar implicado en la etiología del SBW es el H19.⁽⁷³⁾ La función de este gen no es bien conocida, pero parece que podría actuar regulando el IGF2. Se ha visto que la inactivación del gen H19 produce una expresión bialélica del IGF2.⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾

El p57^{KIP2} es un miembro de los inhibidores de las quinasas ciclina-dependientes, que son reguladores positivos de la proliferación celular, es, por tanto, un inhibidor de la proliferación celular. La sobreexpresión de p57^{KIP2} causa parada del ciclo celular en fase G1. El p57^{KIP2} está “improntado” con una expresión preferencial en el alelo materno, sin embargo, la impronta no es absoluta y el alelo paterno se expresa también a bajos niveles en la mayoría de los tejidos, y a niveles comparables con el alelo materno en el cerebro fetal y algunos tumores embrionarios.⁽⁷⁷⁾ Hatada et al.⁽⁷⁸⁾ publicaron dos pacientes con SBW con mutaciones en p57^{KIP2}, la mutación fue transmitida por la madre portadora.

El gen p57^{KIP2} está a 500 kilobases (Kb) centromérico del IGF2, por lo que es probable que forme parte de un gran dominio que contenga otros genes “improntados”. Así, la pérdida de heterocigosidad o la pérdida de improntación podría afectar simultáneamente a varios genes, que juntos contribuirían al sobrecrecimiento y/o formación de tumores.^(77,79)

El conocimiento de los mecanismos moleculares que han dado lugar al síndrome es importante para conocer el pronóstico de estos pacientes, así se ha visto que el riesgo de desarrollar tumores parece ser más alto en pacientes con DUP (50%) que el riesgo de tumores en general en el SBW (7,5%).⁽⁸⁰⁾

La mayoría de los casos de SBW son esporádicos, pero en ocasiones es familiar.^(81,82)

3) Otros

Además de la regiones 15q11-13 y 11p15.5 que se sabe que contienen genes “improntados”, deben existir otras, ya que se ha visto que la DUP (materna en unos casos y paterna en otros) de algunos cromosomas se asocia a patología: cromosoma 7 materno (retraso en el crecimiento de comienzo intrauterino incluyendo el síndrome de Silver-Russell) y cromosoma 14 materno (estatura corta, retraso mental, y otros rasgos). Posibles

efectos de imprinting se han sugerido en otros: 2 materno, 6 paterno, 14 paterno, 16 materno, 20 paterno, X paterno.⁽⁸³⁾

La localización de estas regiones dentro de cada cromosoma aún no se conoce, salvo en el caso del cromosoma 7 en el que recientemente se ha encontrado un gen improntado, el PEG1/MEST, que se localiza en la región cromosómica 7q31-34. En el cromosoma 7 tiene que existir un gen maternalmente "improntado" y activo en el alelo paterno que controla el crecimiento intrauterino y postnatal, ya que la DUP materna se asocia con retraso en el crecimiento de comienzo intrauterino.⁽⁸⁴⁾ Y también se ha encontrado DUP materna del cromosoma 7 en algunos casos de síndrome de Silver-Russel.⁽⁸⁵⁾ Sin embargo, la DUP paterna del cromosoma 7 no se asocia a ninguna patología.⁽⁸⁶⁾ Como el único gen que se ha encontrado improntado, hasta la fecha, en el cromosoma 7 es el PEG1/MEST, este gen se convierte en el único candidato actual para estar implicado en el retraso en el crecimiento y síndrome de Silver-Russell (SSR).⁽¹⁰⁾ Este síndrome se caracteriza por retraso en el crecimiento de comienzo prenatal, pseudohidrocefalo, cara pequeña y triangular y hemihipotrofia. Es habitualmente esporádico, aunque se han descrito varios casos familiares. Aunque en ocasiones se ha visto asociado a DUP 7, en la mayoría de los casos no se ha podido encontrar la causa.⁽⁸⁷⁾

La DUP materna del cromosoma 14 se caracteriza por retraso en el crecimiento, hipotonía, escoliosis, hiperextensibilidad de las articulaciones, anomalías faciales, hidrocefalia y retraso mental leve o moderado, en algunos casos no existe retraso mental.⁽⁸⁸⁻⁹⁰⁾ Papenhausen et al.⁽⁹¹⁾ publicaron un caso de DUP 14 materna en un adulto normal. También pueden causar patología la DUP paterna de este cromosoma, aunque existen muy pocos casos publicados en la literatura, por lo que el fenotipo no está bien caracterizado, se ha encontrado estatuta corta, cardiomiopatía, hipotonía, laringomalacia, etc.^(91,89,91-94) Las DUP del cromosoma 14 publicadas han ocurrido en la mayoría de los casos asociados a traslocaciones (13;14) o (14;14), por tanto las anomalías fenotípicas que aparecen a veces en pacientes con estas traslocaciones aparentemente balanceadas en ocasiones pueden explicarse por la existencia de DUP.^(90,92,94-96) Robin et al.⁽⁹⁷⁾ publicaron un caso de duplicación parcial del cromosoma 14 de la región q24.3-q31 en una niña con retraso en el desarrollo y microcefalia y en su padre fenotípicamente normal, por lo que los autores sugieren que esta región cromosómica podría ser una región con impronta genómica en el cromosoma 14.

Existen pocas casos publicados de DUP materna del cromosoma 16, el retraso en el crecimiento intrauterino es el único rasgo clínico común a todos ellos, salvo uno. En algunos pacientes se añadían otras anomalías, como ano imperforado, cardiopatías congénitas, etc.^(20,98-101)

Tumores

Los genes H19, IGF2 y p57^{KIP2}, como comentamos al hablar del SBW, están sometidos a impronta genómica. El IGF2

tiene expresión paterna y el H19 y p57^{KIP2} tienen expresión materna. Estos genes, además de en el SBW, se han implicado en la patogenia de varios tumores. El gen IGF2 materno pierde su improntación en la mayoría de los tumores de Wilms.^(102,103) Wu et al.⁽¹⁰⁴⁾ de doce pacientes con cáncer de mama encontraron en 9 de ellos expresión bialélica del gen IGF2, lo que indica una relajación de la impronta normal en este locus, esta relajación patológica probablemente juegue un importante papel en la patogenia del cáncer de mama. Nonomura et al. estudiaron en tumores testiculares de línea germinal la expresión específica de alelo en H19 e IGF2, los cuatro tumores que eran informativos para H19 mostraron una pérdida de impronta del gen H19. Cinco de los 9 tumores germinales informativos mostraron pérdida de impronta de gen IGF2. El gen p57^{KIP2} también se ha relacionado con la patogenia de varios cánceres esporádicos, y ha sido propuesto como candidato a gen supresor de tumor.⁽¹⁰⁶⁾

Existe sospecha de que la impronta genómica interviene en otras neoplasias debido al origen parental de algunos reordenamientos cromosómicos. Así, se ha encontrado una predisposición en el origen parental de los cromosomas 9 y 22 traslocados en las leucemias mieloides crónicas que tienen cromosoma Philadelphia, el cromosoma 9 traslocado tiende a ser de origen paterno, mientras que el 22 es más frecuentemente de origen materno, no se sabe si los genes bcr y abl, implicados en la traslocación, estarán afectados por algún mecanismo relacionado con la impronta genómica.^(107,108) Otra neoplasia en la que se sospecha que existen mecanismos de impronta genómica es el tumor glómico que se hereda, casi exclusivamente, a través de la línea germinal paterna.⁽¹⁰⁹⁾

Expresión fenotípica de varias enfermedades hereditarias

La impronta genómica también puede actuar influenciando el fenotipo de varias enfermedades en función de que sean heredadas del padre o de la madre.

Así, el síndrome de Tourette tiene un comienzo más temprano cuando es transmitido por la madre que cuando lo es a través del padre.⁽¹¹⁰⁾ La distrofia miotónica es más grave y de inicio más temprano cuando se ha heredado de la madre. La enfermedad de Huntington tiene un inicio más temprano cuando se ha heredado del padre. La neurofibromatosis es más grave cuando la transmisión es materna. La ataxia espinocerebelosa autosómica dominante es más grave y de inicio más temprano cuando se hereda del padre.⁽¹¹¹⁾

Otras entidades en las que se sospecha influencia de la impronta genómica: la diabetes mellitus inosulín dependiente (DMID), ya que los hijos de padres afectados tienen más riesgo de desarrollar la enfermedad que los hijos de madres con DMID. Además, la DMID se asocia con frecuencia a HLA D3 y DR4 y se ha observado una mayor tendencia a que el alelo DR3 sea materno y el DR4 paterno.⁽¹¹²⁻¹¹⁴⁾ Los desórdenes afectivos bipolares tienen un mecanismo de herencia complejo en el que se cree que podrían intervenir los mecanismos de impronta genómica, se ha encontrado una mayor incidencia de transmisión de la en-

fermedad por vía materna.⁽¹¹⁵⁾

Bibliografía

- McGrath J, Solter D. Completion of the mouse embryogenesis requires both the maternal and paternal genomes. *Cell* 1984; **37**:179-183.
- Surani MAH, Barton SC, Norris ML. Development of reconstituted mouse eggs suggests imprinting of the genome during gametogenesis. *Nature* 1984; **308**:548-550.
- Lindgren V. Genomic imprinting in disorders of growth. *Endocr Metab Clin North Am* 1996; **25**:503-521.
- Deal. Parental genomic imprinting. *Curr Opin Pediatr* 1995; **7**:445-458.
- Tycko B. DNA methylation in genomic imprinting. *Mutat Res* 1997; **386**:131-140.
- Cedar H. DNA methylation and gene activity. *Cell* 1988; **53**:3-4.
- Lalande M. Parental imprinting and human disease. *Annu Rev Genet* 1996; **30**:173-195.
- Tremblay K, Saam JF, Ingram RS, Tilghman SM, Bartolomei MS. A paternal specific methylation imprint marks the alleles of the mouse H19 gene. *Nature Genet* 1995; **9**:407-413.
- Zemel S, Bartolomei MS, Tilghman SM. Physical linkage of two mammalian imprinted genes, H19 and insulin-like growth factor 2. *Nature Genet* 1992; **2**:61-65.
- Kobayashi S, Kohda T, Miyoshi N, Kuroiwa Y, Aisaka K, Tsutsumi O et al. Human PEG1/MEST, an imprinted gene on chromosome 7. *Hum Mol Genet* 1997; **6**:781-786.
- Buiting K, Saitoh S, Gross S, Ditttrich B, Schwartz S, Nicholls RD, Horsthemke B. Inherited microdeletions in the Angelman and Prader-Willi syndromes define and imprinting center on human chromosome 15. *Nature Genet* 1995; **9**:395-400.
- Kitsberg D, Seling S, Brandeis M, Simon I, Keshet I, Driscoll DJ, Nicholls et al. Allele-specific replication timing of imprinted gene regions. *Nature* 1993; **364**:459-463.
- Knoll JHM, Cheng SD, Lalande M. Allele specificity of DNA replication timing in the Angelman/Prader-Willi imprinted chromosomal region. *Nature Genet* 1994; **6**:41-46.
- Paldi A, Gyapay G, Jami J. Imprinted chromosomal regions of the human genome display sex-specific meiotic recombination frequencies. *Curr Biol* 1995; **5**:1030-1035.
- Spence JE, Perciaccante RG, Greig GM, Willard HF, Ledbetter DH, Hejtmancik JF et al. Uniparental disomy as a mechanism for human genetic disease. *Am J Hum Genet* 1988; **42**:217-226.
- Cassidy SB, Lai LW, Erickson RP, Magnuson L, Thomas E, Gendron R, Herrman J. Trisomy 15 with loss of the paternal 15 as a cause of the Prader-Willi syndrome due to maternal disomy. *Am J Hum Genet* 1992; **51**:701-708.
- Purvis-Smith SG, Saville T, Manass S, Yip MY, Lam-Po-Tang PRL, Duffy B et al. Uniparental 15 resulting from "corection" of an initial trisomy 15. *Am J Hum Genet* 1992; **50**:1348-1350.
- Christian SL, Smith ACM, Macha M, Black SH, Elder FFB, Johnson JMP et al. Prenatal diagnosis of uniparental disomy 15 following trisomy 15 mosaicism. *Prenat Diagn* 1996; **16**:323-332.
- Marichon-Delvallez N, Mussat P, Dumez Y, Vekemans M. Trisomy 15 in chorionic villi and Prader-Willi syndrome at birth. *Prenat Diagn* 1993; **13**:307-308.
- Oriordan S, Greenough A, Moore GE, Bennett P, Nicolaidis KH. Case Report: uniparental disomy 16 in association with congenital heart disease. *Prenatal diagnosis* 1996; **16**:963-965.
- Tycko B. Genomic imprinting: mechanism and role in human pathology. *Am J Pathol* 1994; **144**:431-433.
- Knoll JHM, Nicholls RD, Magenis RE, Graham JM, Lalande M, Latt SA. Angelman and Prader-Willi syndromes share a common chromosome 15 deletion but differ in parental origin of the deletion. *Am J Med Genet* 1989; **32**:285-290.
- Guerrini R, De Lorey P, Bonanni P, Moncla C, Dravet C, Suisse G et al. Cortical myoclonus in Angelman syndrome. *Ann Neurol* 1996; **40**:39-48.
- Rinchik EEM, Bultman SJ, Horsthemke B, Lee ST, Strunk KM, Spritz RA, Avidano KM, et al. A gene for the mouse pink-eyed dilution locus and for human type II oculocutaneous albinism. *Nature* 1993; **361**:72-76.
- Mascari MJ, Gottlieb W, Rogan PK, Butler MG, Waller DA, Armour JAL et al. The frequency of uniparental disomy in Prader-Willi syndrome: implications for molecular diagnosis. *N Engl J Med* 1992; **326**:1599-1607.
- Slater HR, Vaux C, Pertile M, Burgues T, Petrovic V. Prenatal diagnosis of Prader-Willi syndrome using PW71 methylation analysis-uniparental disomy and the significance of residual trisomy 15. *Prenat Diagn* 1997; **17**:109-113.
- Knoll JHM, Glatt KA, Nicholls RD, Malcolm S, Lalande M. Chromosome 15 uniparental disomy is not frequent in Angelman syndrome. *Am J Hum Genet* 1991; **48**:16-21.
- Reis A, Ditttrich B, Greger V, Buiting K, Lalande M, Gillissen G et al. Imprinting mutations suggested by abnormal DNA methylation patterns in familial Angelman and Prader-Willi syndromes. *Am J Hum Genet* 1994; **54**:741-747.
- Saitoh S, Rogan PK, Buiting K, Schwartz S, Cassidy SB, Glenn CC et al. Minimal definition of the imprinting center and fixation of a chromosome 15q11-q13 epigenotype by imprinting mutations. *Am J Hum Genet* 1995; **55**(suppl):778.
- Malcolm S. Microdeletion and microduplication syndromes. *Prenatal diagnosis* 1996; **16**:1213-1219.
- Glenn CC, Driscoll DJ, Yang TP, Nicholl RD. Genomic imprinting: potential function and mechanism revealed by the Prader-Willi and Angelman syndromes. *Mol Hum Reprod* 1997; **3**:321-332.
- Driscoll DJ, Fildbradt M, Glenn CC, Gray SM, Blaydes RD, Nicholls EW et al. Distribution of genotypic classes in Angelman syndrome. *Am J Hum Genet* 1995; Suppl **55**:A238.
- Saitoh S, Buiting K, Cassidy SB, Conroy JM, Driscoll DJ, Gabriel JM et al. Clinical spectrum and molecular diagnosis of Angelman and Prader-Willi syndrome patients with an imprinting mutation. *Am J Med Genet* 1997; **68**:195-206.
- Toth-Fejel S, Olson S, Gunter K, Quan F, Wolford J, Popovich BW, Magenis RE. The impact of imprinting: Prader-Willi syndrome resulting from chromosome translocation, recombination, and non disjunction. *Am J Hum Genet* 1996; **58**:1008-1116.
- Nicholls RD, Knoll JHM, Butler MG, Karam S, Lalande M. Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in non-deletion Prader-Willi syndrome. *Nature* 1989; **342**:281-285.
- Smeets DFCM, Hamel BCJ, Nelen MR, Smeets HJM, Bollen JHM, Smits APT et al. Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome in cousins from a family with a translocation between chromosome 6 and 15. *N Engl J Med* 1992; **326**:807-811.
- Casamassima AC, Shapiro LR, Wilmot PL, Smith KB. Prader-Willi syndrome and Robertsonian translocation involving chromosome 15. *Clin Genet* 1991; **3**:294-297.
- Abeliovich D, Dagan J, Lerer Y, Silberstein S, Katznelson MB, Frydman M. t(15;21)(q15;q22.1)pat resulting in partial trisomy and partial monosomy of chromosomes 15 and 21 in two offspring. *Am J Med Genet* 1996; **66**:45-51.

- 39 Burke LW, Wiley JE, Glenn CC, Driscoll DJ, Loud KM, Smith AJ et al. Familial cryptic translocation resulting in Angelman syndrome: implications for imprinting or localization of the Angelman gene?. *Am J Hum Genet* 1996; **58**:777-784.
- 40 Sun Y, Nicholls RD, Butler MG, Saitoh S, Hainline BE, Palmer CG. Breakage in the SNRPN locus in a balanced 46,XY,t(15;19) Prader-Willi syndrome patients. *Hum Mol Genet* 1996; **5**:517-524.
- 41 Schulze A, Hansen C, Skakkebaek EN, Brøndum-Nielsen K, Ledbetter DH, Tommerup N. Exclusion of SNRPN as a major determinant of Prader-Willi syndrome by a translocation breakpoint. *Nat Genet* 1996; **12**:452-454.
- 42 Glenn CC, Saitoh S, Jong MTC, Filbrant MM, Surti U, Driscoll DJ, Nicholls RD. Gene structure, DNA methylation and imprinted expression of the human SNRPN gene. *Am J Hum Genet* 1996; **58**:335-346.
- 43 Wevrick R, Kerns JA, Francke U. Identification of a novel paternally expressed gene in the Prader-Willi syndrome region. *Hum Mol Genet* 1994; **3**:1877-1882.
- 44 Mowery PA, Driscoll DJ, Nicholls RD, Locker J, Surti U. DNA methylation pattern in human tissues of uniparental origin using a zinc-finger gene ZNF127 from the Angelman/Prader-Willi region. *Am J Med Genet* 1996; **61**:140-146.
- 45 Yamamoto Y, Huijbrechtse JM, Howley PM. The human E6-AP gene (UBE3A) encodes three potential protein isoforms generated by differential splicing. *Genomics* 1997; **41**:263-266.
- 46 Sutcliffe JS, Jiang Y, Galijard RJ, Matsura T, Fang P, Kubota T, Christian SL et al. The E6-AP ubiquitin-protein ligase (ube3a) gene is localized within a narrowed Angelman syndrome critical region. *Genome Res* 1997; **7**:368-377.
- 47 Kishino T, Lalonde M, Wagstaff J. UBE3A/E6-AP mutations cause Angelman syndrome. *Nat Genet* 1997; **15**:70-73.
- 48 Matsuura T, Sutcliffe JS, Fang P, Galjaard RJ, Jiang YH, Benton CS et al. De novo truncating mutations in E6-AP ubiquitin-protein ligase gene (UBE3A) in Angelman syndrome. *Nat Genet* 1997; **15**:74-77.
- 49 Beckwith-Wiedemann syndrome. A up date and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr* 1995; **34**:317-326.
- 50 Yamaguchi T, Fukuda T, Uetani M, Hayashi K, Kurosaki N, Maeda H et al. Renal cell carcinoma in a patient with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Pediatr Radiol* 1996; **26**:312-314.
- 51 Weng EY, Mortier GR, Graham JM Jr. Beckwith-Wiedemann syndrome: An update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr* 1995; **34**:317-326.
- 52 Mouton C, Junien C, Henry I, Bonaiti C. Beckwith-Wiedemann syndrome: a demonstration of the mechanisms responsible for the excess of transmitting females. *J Med Genet* 1992; **29**:217-220.
- 53 Henry I, Puech A, Riesewijk A, Ahnine L, Mannens M et al. Somatic mosaicism for partial paternal isodisomy in Wiedemann-Beckwith syndrome: a postfertilization event. *Eur J Hum Genet* 1993; **1**:19-29.
- 54 Catchpoole D, Lam WW, Valler D, Temple IK, Joyce JA, Reik W, Schofield PN, Maher ER. Epigenetic modification and uniparental inheritance of H19 in Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Med Genet* 1997; **34**:353-359.
- 55 Bischoff FZ, Feldman GL, McCaskill C, Subramanian S, Hughes MR, Shaffer LG. Single cell analysis demonstrating somatic mosaicism involving 11p in a patient with paternal isodisomy and Beckwith-Wiedemann syndrome. *Hum Mol Genet* 1995; **4**:395-399.
- 56 Reik W, Brown KW, Slateter RE, Sartori P, Elliott M, Maher ER. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Hum Mol Genet* 1994; **3**:1297-1301.
- 57 Mannens M, Hoovers JMN, Redeker E, Verjaal M, Feinberg AP, Little P et al. Parental imprinting of human chromosome region 11p15.2-pter involved in the Beckwith-Wiedemann syndrome and various human neoplasia. *Eur J Hum Genet* 1994; **2**:3-23
- 58 Turleau E, Grouchy J, Chavin-Colin F, Martelli H, Voyer M, Charlas R. Trisomy 11p15 and Beckwith-Wiedemann syndrome: A report of two cases. *Hum Genet* 1984; **67**:219-221.
- 59 Waziri M, Patil SR, Hanson JW, Bartley. Abnormality of chromosome 11 in patients with features of Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Pediatr* 1983; **102**:873-876.
- 60 Brown KW, Gardner A, Williams JC, Mott MG, McDermott A, Maitland NJ. Paternal origin of 11p15 duplications in the Beckwith-Wiedemann syndrome: A new case and review of the literature. *Cancer Genet Cytogenet* 1992; **58**:66-70.
- 61 Junien C. Beckwith-Wiedemann syndrome, tumorigenesis and imprinting. *Curr Opin Genet* 1992; **2**:431-438.
- 62 Mannens M, Hoovers JMN, Redeker E, Verjaal M, Feinberg AP, Little P et al. Parental imprinting of human chromosome region 11p15.2-pter involved in the Beckwith-Wiedemann syndrome and various human neoplasia. *Eur J Hum Genet* 1994; **2**:3-23.
- 63 Weksberg R, Teshima Y, Williams BRG, Greenberg CR, Puschel SM, Chernos JE et al. Molecular characterization of cytogenetic alterations associated with the Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS) phenotype refines the localization and suggests the gene for BWS is imprinted. *Hum Mol Genet* 1993; **5**:549-556.
- 64 Brown KW, Williams JC, Maitland NJ. Genomic imprinting and the Beckwith Wiedemann syndrome. *Am J Hum Genet* 1990; **46**:1000-1001.
- 65 Henry Y, Bonaiti Pellié C, Chehensse V, Beldjord C, Schwartz C, Utermann G, Junien C. Uniparental paternal disomy in a genetic cancer-predisposing syndrome. *Nature* 1991; **351**:665-667.
- 66 Henry Y, Puech A, Riesewijk A, Ahnine L, Mannens M, Beldjord C et al. Somatic mosaicism for partial paternal isodisomy in Wiedemann-Beckwith syndrome: A post-fertilization event. *Eur J Hum Genet* 1993; **1**:19-29.
- 67 Nyström A, Cheetham JE, Engström W, Schofield PN. Molecular analysis of patients with Wiedemann-Beckwith syndrome II: Paternally derived disomies of chromosome 11. *Eur J Pediatr* 1992; **151**:511-514.
- 68 Hoovers JM, Kalikin LM, Johnson LA, Alders M, Redeker B, Law DJ et al. Multiple genetic loci within 11p15 defined by Beckwith-Wiedemann syndrome rearrangement breakpoint and subchromosomal transferable fragments. *Proc Natl Acad Sci* 1995; **92**:12456-12460.
- 69 Weksberg R, Shen DR, Fei YL, Song QL, Squire J. Disruption of insulin-like growth factor 2 imprinting in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Nature Genet* 1993; **5**:143-150.
- 70 Giannoukakis N, Deal C, Paquette J, Goodyear CG, Polychronatos C. Parental imprinting of the human IGF2 gene. *Nat Genet* 1993; **4**:98-101.
- 71 Koufos A, Hansen MF, Copeland NG, Jenks NA. Loss of heterozygosity in three embryonal tumors suggests a common pathogenic mechanism. *Nature* 1985; **316**:330-334.
- 72 Hatada I, Inazawa J, Abe T, Nakayama M, Kaneko Y, Jinno Y et al. Genomic imprinting of human p57KIP2 and its reduced expression in Wilms tumors. *Hum Mol Genet* 1996; **5**:783-788.
- 73 Rachmilewitz J, Gosheen R, Ariel I, Schneider T, de Groot N, Hochberg A. Parental imprinting of the human H19 gene. *FEBS Lett* 1992; **309**:25-28.
- 74 Leigyon PA, Ingram RS, Eggenschwiler J, Efstratiadis A, Tilghman SM. Disruption of imprinting caused by deletion of the H19 gene region in mice. *Nature* 1995; **375**:34-39.
- 75 Reik W, Brown KW, Schneid H, Le Bouc Y, Bickmore W, Maher ER. Imprinting mutations in the Beckwith-Wiedemann syndrome suggested by altered imprinting pattern in the IGF2-H19 domain. *Hum Mol Genet* 1995; **4**:2379-2385

- 76 Steenman MJC, Rainier S, Dobry CJ, Grundy P, Horon IL, Feinberg AP. Loss of imprinting of IFG2 is linked to reduced expression and abnormal methylation of H19 in Wilms' tumour. *Nature Genet* 1994; **7**:433-439.
- 77 Matsuoka S, Thompson JS, Edwards MC, Bartletta JM, Grundy P, Kalikin LM et al. Imprinting of the gene encoding a human cyclin-dependent kinase inhibitor, p57KIP1, on chromosome 11p15. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996; **93**:3026-3030.
- 78 Hatada I, Ohashi H, Fukushima Y, Kaneko Y, Inoue M, Komoto Y et al. An imprinted gene p57KIP1 is mutated in Beckwith-wiedemann syndrome. *Nat Genet* 1996; **14**:171-173.
- 79 Lee MP, Hu RJ, Johnson LA, Feinberg AP. Human KVLQT1 gene shows tissue-specific imprinting and encompasses Beckwith-Wiedemann syndrome chromosomal rearrangements.
- 80 Henry Y, Bonaiti Pellié C, Chehensse V, Beldjord C, Schwartz C, Utermann G, Junien C. Uniparental paternal disomy in a genetic cancer-predisposing syndrome. *Nature* 1991; **351**:665-667.
- 81 Aleck KA, Hadro TA. Dominant inheritance of the Wiedemann-Beckwith syndrome. Further evidence for transmission of "unstable premutation" through carrier woman. *Am J Med Genet* 1989; **33**:155-160.
- 82 Koufos A, Grundy P, Morgan K, Alleck KA, Hadro T, Lampkin Bc et al. Familial Wiedemann-Beckwith syndrome and a second Wilms' tumor locus both map to 11p15.5. *Am J Hum Genet* 1989; **44**:711-719.
- 83 Ledbetter DH, Engel E. Uniparental disomy in humans: development of an imprinting map and implications for prenatal diagnosis. *Hum Mol Genet* 1995; **4**:1757-1764.
- 84 Kotzot D, Schmitt S, Bernasconi F, Robinson WP, Lurie IW, Ilyina H et al. Uniparental disomy 7 in Silver-Russel syndrome and primordial growth retardation. *Hum Mol Genet* 1995; **4**:583-587.
- 85 Preece MA, Price SM, Davies V, Clough L, Stanier P, Trembath RC, Moore GE. Maternal uniparental disomy 7 in Silver-Russel syndrome. *J Med Genet* 1997; **34**:6-9.
- 86 Höglund P, Holmberg C, de la Chapelle A, Kere J. Paternal isodisomy for chromosome 7 is compatible with normal growth and development in a patient with congenital chloride diarrhoea 1994; *Am J Hum Genet* 1994; **55**:747-752.
- 87 Ayala ML, Shaffer LG, Ramírez ML. Silver-Russell syndrome and exclusion of uniparental disomy. *Clin Genet* 1996; **50**:494-497.
- 88 Healey S, Powell F, Battersby M, Cheenevix G, McGill J. Distinct phenotype in maternal uniparental disomy of chromosome 14. *Am J Med Genet* 1994; **51**:147-149.
- 89 Antonarakis SE, Blouin JL, Maher J, Avramopoulos D, Thomas G, Talbot CC. Maternal uniparental disomy for human chromosome 14, due to loss of a chromosome 14 from somatic cells with t(13;14) trisomy 14. *Am J Hum Genet* 1993; **53**:1145-1152.
- 90 Temple IK, Cockwell A, Hassold T, Pettay D, Jacobs P. Maternal uniparental disomy for chromosome 14. *J Med Genet* 1991; **28**:511-514.
- 91 Papenhausen PR, Mueller OT, Johnson VP, Sutcliffe M, Diamond TM, Kousseff BG. Uniparental isodisomy of chromosome 14 in two cases: an abnormal child and normal adult. *Am J Hum Genet* 1995; **59**:271-275.
- 92 Cotter PD, Kaffe S, McCurdy LD, Jhaveri M, Willner JP, Hirschhorn K. Paternal uniparental disomy for chromosome 14: a case report and review. *Am J Med Genet* 1997; **70**:74-79.
- 93 Walter CA, Shaffer LG, Kaye CI, Huff RW, Ghidoni PD, McCaskill C et al. Short-limb dwarfism and hypertrophic cardiomyopathy in a patient with paternal isodisomy 14: 45,XY,idic(14)(p11). *Am J Med Genet* 1996; **65**:259-265.
- 94 Wang JC, Passage MB, Yen PH, Shapiro LJ, Mohandas TK. Uniparental heterodisomy for chromosome 14 in a phenotypically abnormal familial balanced 13/14 robertsonian translocation carrier. *Am J Hum Genet* 1991; **48**:1069-1074.
- 95 James RS, Temple IK, Patch C, Thompson EM, Hassold T, Jacobs PA. A systematic search for uniparental disomy in carriers of chromosome translocation. *Eur J Hum Genet* 1994; **2**:83-95.
- 96 Donnai D. NICHD conference. Robertsonian translocation: clues to imprinting. *Am J Med Genet* 1993; **46**:681-682.
- 97 Robin NH, Harari A, Achwartz S, Wolff DJ. Duplication 14(q24.3q31) in a father and daughter: delineation of a possible imprinted region. *Am J Med Genet* 1997; **71**:361-365.
- 98 Sutcliffe MJ, Mueller OT, Gallardo LA, Papenhausen PR, Tedesco TA. Maternal isodisomy 16 in a normal 46,XX following trisomic conception. *Am J Hum Genet* 1993; **53**(Suppl).
- 99 Vaughan J, Ali Z, Bower S, Bennett P, Chard T, Moore G. Human maternal uniparental disomy for chromosome 16 and fetal development. *Prenat Diagn* 1994; **14**:751-756.
- 100 Whiterford ML, Coutts J, Al Roomi L, Mathe A, Lowthe G, Cooke A et al. Uniparental isodisomy for chromosome 16 in a growth-retarded heart disease. *Prenat Diagn* 1995; **15**:579-584.
- 101 Wolstenholme J. An audit of trisomy 16 in man. *Prenat Diagn* 1995; **15**:579-584.
- 102 Ogawa O, Eccles MR, Szeto J, McNoe LA, Yun K, Maw M et al. Relaxation of insulin-like growth factor II gene imprinting implicated in Wilms tumor. *Nature* 1993; **362**:749-751.
- 103 Feinberg AP. A developmental context for multiple genetic alterations in Wilms tumor. *J Cell Sci* 1994; Supl **18**:7.
- 104 Wu HK, Squire JA, Catzavelos CG, Weksberg R. Relaxation of imprinting of human insulin-like growth factor II gene, IGF2, in sporadic breast carcinomas. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; **235**:123-129.
- 105 Nonomura N, Miki T, Nishimura K, Kanno N, Kojima Y, Okuyama A. Altered imprinting of the H19 and insulin-like growth factor II genes in testicular tumors. *J Urol* 1997; **157**:1977-1979.
- 106 Matsuoka S, Edwards MC, Bai C, Parker S, Zhang P, Baldini A, Harper JW, Elledge SJ. P57kip2, a structurally distinct member of the p21cip1 Cdk inhibitor family, is a candidate tumor suppressor gene. *Genes Dev* 1995; **9**:650-662.
- 107 Haas OA, Argyriou A, Lion T. Parental origin of chromosomes involved in the translocation t(9;22). *Nature* 1992; **359**:414-416.
- 108 Haas OA. Are ABL and BCR imprinted? No definitive answers, but more questions. *Leukemia* 1995; **9**:740-743.
- 109 Van der Mey AGL, Maaswinkel PD, Cornelisse CJ, Schmidt PH, Van de Kamp JJP. Genomic imprinting in hereditary glomus tumours: evidence for new genetic theory. *Lancet* 1989; **i**:1291-1294.
- 110 Eapen V, O'neill J, Gurling HM, Robertson MM. Sex of parent transmission effect in Tourette's syndrome: evidence for earlier age at onset in maternally transmitted cases suggests a genomic imprinting effect. *Neurology* 1997; **48**:934-937.
- 111 Thompson MW, McInnes RR, Willard HF. *Genética en Medicina*. DE Masson SA. 1996:89-90.
- 112 Julier C, Hyrer RN, Davies J, Merlin F, Soularue P et al. Insulin-IGF2 region on chromosome 11p encodes a gene implicated in HLA-DR4-dependent diabetes susceptibility. *Nature* 1991; **354**:155-159.
- 113 Margaritte-Jeannin P, Clerget F, Deschamps I. Testing parental imprinting in insuling-dependent diabetes mellitus by the marker-association-x2 method. *Am J Hum Genet* 1995; **56**:1080-1087.
- 114 McCarthy BJ, Dorman JS, Aston CE. Investigating genomic imprinting and susceptibility to insuling-dependent diabetes mellitus: an epidemiological approach. *Genet Epidemiol* 1991; **8**:177-186.
- 115 McMahon FJ, Stine OC, Meyers DA, Simpson SG, DePaulo JR. Patterns of maternal transmission in bipolar affective disorder. *Am J Hum Genet* 1995; **56**:1277-1286.