

Wiedzieć więcej o zespole Pradera–Williego. Diagnostyka

To know more about the Prader–Willi syndrome. Diagnosis

Alina T. Midro¹, Beata Olchowik^{1,2}, Aneta Lebedzińska¹,
Henryk Midro³

¹Zakład Genetyki Klinicznej UM w Białymstoku

Kierownik: prof. dr hab. A. T. Midro

²Klinika Neurologii i Rehabilitacji Dziecięcej SP DSK w Białymstoku

Kierownik: prof. dr hab. n. med. W. Sobaniec

³Klinika Psychiatrii UM w Białymstoku

Kierownik: dr hab. n. med. A. Szulc

Summary

Prader–Willi syndrome, induced by a function changes of paternal genes in the subcentromeric region of the chromosome 15 (q11.2q13), is the most common genetic cause of obesity resulting from hyperphagia. Behavioural disturbances with compulsions in which psychiatric interventions are necessary, are relatively frequently seen. In this paper we reviewed the recent data of the clinical diagnosis verified by molecular studies.

Słowa klucze: fenotyp morfologiczny, geny imprintingowe, niekodujące RNA, prognoza genetyczna, zespół Pradera–Williego

Key words: morphological and behavioural phenotype, imprinting genes, noncoding RNA, genetic prognosis, Prader–Willi syndrome

Wprowadzenie

Osoby z otyłością stanowią stosunkowo dużą grupę pacjentów z zaburzeniami psychotycznymi zgłaszających się do leczenia psychiatrycznego. Wśród nich mogą znajdować się osoby, u których powodem otyłości są uwarunkowania genetyczne. Otyłość należy do istotnych składowych zespołu Pradera–Williego (PWS) (ang. *Prader–Willi syndrome*) (OMIM #176270), uwarunkowanego genetycznie schorzenia neurorozwojowego z określonym fenotypem, występującego z częstością 1:10 000 – 1:30 000. W okresie noworodkowym i niemowlęcym zwraca wtedy uwagę znaczna hipotonia mięśniowa oraz brak lub osłabienie odruchu ssania [1]. Obserwuje się też

Opracowanie finansowane ze środków przyznanych na pracę statutową AMB nr 3 06 784. Zostało przedstawione podczas VI Podlaskich Warsztatów Psychiatrycznych, Białowieża 17–19.01.2008 r.

bardzo słabe przyrosty masy ciała niemowlęcia urodzonego już z niską masą ciała. Osłabienie ruchów płodu może być zauważalne już w okresie prenatalnym [2]. Do otyłości doprowadza, trudne do opanowania, nadmierne łaknienie (hiperfagia) pojawiające się u dzieci zazwyczaj w wieku 2–3 lat. Wynika to prawdopodobnie z zaburzeń funkcji osi podwzgórze–przysadka, i regulacji szlaków endokrynych włączanych przez oś, prowadzących do braku poczucia sytości [3]. Względnie częste, w późniejszym wieku, są zaburzenia zachowania z cechami zachowań obsesyjno-kompulsyjnych, agresją, zaburzeniami snu i napadami nieuzasadnionego gniewu. W okresie dorosłym niejednokrotnie mogą pojawić się zaburzenia psychiatryczne [4].

Postawienie rozpoznania PWS warunkuje odpowiednie postępowanie z dzieckiem, głównie przeciwdziałające negatywnym skutkom nadmiernego łaknienia, a także podejmowanie działań profilaktycznych ograniczających możliwość wystąpienia wtórnej niepełnosprawności umysłowej [4]. Jeśli nie zostało odpowiednio wcześniej postawione rozpoznanie PWS i działania stymulujące rozwój były zaniechane, wówczas tymi osobami zajmują się psychiatrzy ze względu na zaburzenia wynikające z przyczyn środowiskowych. Z drugiej strony istnieje podgrupa osób z PWS, która wymaga opieki psychiatrycznej ze względu na dodatkowe zmiany genetyczne występujące w czasie rozwoju, warunkujące wystąpienie zaburzeń psychiatrycznych. Jest to stosunkowo mało znany temat w tej grupie specjalistów, dlatego podjęliśmy próbę dokonania przeglądu piśmiennictwa medycznego o tym schorzeniu.

Nazwiska szwajcarskich lekarzy Andree Pradera i Heinricha Williego, którzy w 1956 r. wspólnie z Alexis Labhart opisali na łamach „Schweizerische Medizinische Wochenschrift” powtarzające się cechy kliniczne w grupie 9 osób, są używane w nazewnictwie zespołu [5]. W starszym piśmiennictwie spotyka się też nazwę zespołu HHHO (akronim głównych objawów zespołu: *hipotonia, hypomentia, hypogonadism, obesity*). Przykładem tego fenotypu mogą być barokowe aniołki przedstawiane od XVII wieku na licznych dziełach malarskich. Są one pełne dorodnych kształtów, z twarzyczką o migdałowatych oczach, z trójkątnym kształtem ust oraz małymi dłońmi i stopami. Słynne też są portrety dwórki Eugenii Martinez Valleji (1680 r.), namalowane przez Juana Carreño de Miranda, znajdujące się w Muzeum Prado w Madrycie (repr. 1).



Repr. 1. Obraz Juana Carreño de Miranda znajdujący się w Muzeum Prado w Madrycie przedstawiający kobietę z charakterystycznymi cechami zespołu Pradera–Williego

Zachwycają realizmem przedstawionej postaci, wykazującej, poza otyłością, charakterystyczne cechy morfologiczne twarzy spotykane w zespole PWS.

Przyczyna

Ogólnie ujmując, przyczyną wystąpienia PWS jest zmiana/utrata funkcji genów ojcowskich, tzw.

genów imprintingowych, czyli podlegających piętnu rodzicielskiemu, znajdujących się w obrębie chromosomu 15 w regionie podcentromerowym: 15q11.2q13. Zaburzenia funkcji genów imprintingowych matczyńskich z tego samego regionu 15q11.2q13 wyrażają się zupełnie odmiennym fenotypem nazwanym zespołem Angelmana (AS) [1]. Z tego względu region chromosomowy zlokalizowany w proksymalnej części długiego ramienia chromosomu 15, tj. 15q11.2-q13, położony w pobliżu centromeru, bogaty w geny imprintingowe określa się regionem krytycznym PWS/AS [6].

Utrata regionu krytycznego w PWS może wystąpić wskutek powstania aberracji chromosomowych w formie prostej delecji chromosomowej, mikrodelecji lub bardziej złożonych przegrupowań genomowych dotyczących zazwyczaj chromosomów ojcowskich. Do utraty genów ojcowskich może dochodzić w wyniku powstania matczynej disomii jednorodzielskiej [upd(15)mat], a w rzadkich przypadkach do zmian funkcji genów ojcowskich prowadzą mutacje tzw. centrum imprintingowego IC, kontrolującego stan aktywności monoallelicznej istotnych genów tego regionu [6, 7, 8]. Wyróżnia się trzy podtypy zespołu PWS w zależności od mechanizmu zmian podłoża genetycznego. Są to: forma delecyjna (monosomiczna) związana z utratą segmentów różnej długości na chromosomie ojcowskim, forma disomii matczynej z brakiem regionu krytycznego pochodzenia ojcowskiego oraz forma atypowa związana najczęściej z mutacjami centrum kontrolnego IC. W formie delecyjnej wyróżnia się też kolejne dwa podtypy w zależności od wielkości delecji.

Skutki kliniczne formy delecyjnej (monosomicznej) zależą od zakresu utraconego materiału genetycznego i zmiany funkcji genów, których regulacja została zmieniona wskutek delecji chromosomowej lub innej rearanżacji prowadzącej do monosomii regionu krytycznego. Skutki kliniczne zaś jednorodzielskiej disomii mogą być spowodowane nie tylko zaburzoną ekspresją genów piętnowanych (imprintingowych), ale także ujawnieniem się chorób monogenowych recesywnych, jeśli powstanie izodisomii jednorodzielska, w której dochodzi do powstania homozygotyczności genu recesywnego z mutacją i stąd – jej ekspresji w postaci klinicznej. Okazało się niedawno, że zaburzenia psychotyczne w wieku dorosłym mogą być wywołane utworzeniem się dwóch matczyńskich kopii regionu zawartego między D15S975 i D15S661 uniemożliwiających ekspresję genu *FLJ33332* [9]. Uważa się, że jest to mechanizm dwustopniowy powstający na bazie istniejącej wcześniejszej patologii molekularnej prowadzącej do PWS [10].

Diagnoza kliniczna

Kryteria rozpoznawania

Diagnoza kliniczna polega na ocenie współwystępowania powtarzających się cech fenotypowych składających się na zespół PWS. Kryteria rozpoznawania tego zespołu zostały opracowane przez Holm i wsp. [11] (tabela 1).

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne opracowane przez Holm i wsp. [11]

<p>Kryteria główne (major)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Uogólniona hipotonia mięśniowa pochodzenia ośrodkowego z osłabieniem odruchu ssania w okresie noworodkowym i niemowlęcym, ustępująca wraz z wiekiem 2. Problemy w odżywianiu; konieczność stosowania specjalnych technik karmienia; słaby przyrost masy ciała; opóźnienie rozwoju fizycznego 3. Nadmierny lub gwałtowny przyrost masy ciała po 12 m.ż., przed 6. r.ż., w stosunku do wzrostu (nadmierny oznacza przekraczający dwa przedziały centylowe); otyłość typu ośrodkowego 4. Charakterystyczny wygląd twarzy z dolichocefalią u dzieci, wąska twarz lub mała odległość dwuczolowa, migdałowate szpary powiekowe; usta małe z wąską wargą górną; kąćki ust skierowane w dół (wymagane przynajmniej 3 objawy) 5. Hipogonadyzm z następującymi objawami w zależności od wieku: <ol style="list-style-type: none"> a) hipoplazja narządów płciowych (u chłopców: hipoplazja moszny, wnętrostwo, małe prącie i/lub jądra w stosunku do wieku [<5 p]; u dziewczynek: brak, wzgl. znaczna hipoplazja warg sromowych mniejszych i/lub lechtaczki) b) opóźnione lub niekompletne dojrzewanie gonad z opóźnieniem objawów dojrzewania po 16 r.ż. bez interwencji (u chłopców: małe gonady, mniejsze owłosienie, brak mutacji; u dziewcząt: ammanorrhoe/ oligomenorrhoe po 16 r.ż.) 6. Globalne opóźnienie rozwoju dziecka poniżej 6 r.ż.; lekkie lub średnie opóźnienie rozwoju umysłowego lub problemy w uczeniu się u starszych dzieci 7. Hiperfagia/obsesyjne gromadzenie jedzenia 8. Delecja 15q11-q13 (wymagana ocena techniką HRT >650 prążków) lub inne nieprawidłowości cytogenetyczne/ molekularne regionu krytycznego zPW, z matczyną disomią włącznie
<p>Kryteria dodatkowe (minor)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Osłabione ruchy płodu lub nadmierna senność we wczesnym niemowlęctwie lub słaby krzyk; poprawa wraz z wiekiem 2. Charakterystyczne problemy behawioralne: zmiany nastroju, wybuchy gniewu, zachowania obsesyjno-kompulsyjne, okresowe rozdrażnienie; upór; chęć manipulowania otoczeniem, potrzeba przewodzenia, krnąbrność, perseweraacje, kradzież, kłamstwa (wymagane 5 lub więcej objawów) 3. Zaburzenia snu albo bezdechy nocne 4. Niski wzrost, niezależny od tła genetycznego do 15 roku życia (bez uwzględnienia leczenia hormonem wzrostu) 5. Hipopigmentacja – jaśniejsza karnacja i kolor włosów w porównaniu z rodziną 6. Małe dłonie (< 25 p) i /lub małe stopy (< 10 p) w odniesieniu do wzrostu określonego dla danego wieku 7. Wąskie dłonie z prostym przebiegiem brzegu dłoniowo-lokciowego 8. Wady narządu wzroku (zez, krótkowzroczność) 9. Gęsta ślina zasychająca w postaci grudek w kąćkach ust 10. Zaburzenia artykulacji mowy 11. Skubanie skóry (skin picking)
<p>Kryteria wspomagające</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Podwyższony próg odczuwania bólu 2. Osłabiony odruch wymiotny 3. Zaburzenia termoregulacji u małych dzieci bądź zmieniona reaktywność na odczuwanie zmian temperatury u dzieci starszych i dorosłych 4. Skolioza i/lub pogłębiona kifoza 5. Wczesna adrenarcho 6. Osteoporoza 7. Niezwykła zręczność w układaniu „puzzli” 8. Prawidłowe wyniki badań nerwowo-mięśniowych

W późniejszym okresie, po wprowadzeniu testów genetycznych do praktyki klinicznej, oceniono stopień ich wiarygodności [12]. Kryteria te nie uwzględniały zmienności cech klinicznych w zależności od wieku pacjenta, więc zaproponowano nowe kryteria diagnostyczne wg Gunay-Aygun i wsp. [12]. Przedstawia je tabela 2.

Tabela 2. **Proponowane zmienione kryteria diagnostyczne, opracowane na podstawie oceny wskaźnika czułości cech wg Gunay-Aygun i wsp. [12]**

Wiek	Objawy
Poród, okres do 2 r.ż.	Hipotonia i słaby odruch ssania
2–6 r.ż.	Hipotonia i słaby odruch ssania w wywiadzie Ogólne opóźnienie rozwoju
6–12 r.ż.	W wywiadzie hipotonia i słaby odruch ssania (hipotonia często utrzymuje się) Ogólne opóźnienie rozwoju Nadmierne przyjmowanie pokarmu (hiperfagia, obsesja na punkcie jedzenia) z otyłością typu ośrodkowego, jeśli nie zostanie ograniczone
Powyżej 13 r.ż.	Oslabienie zdolności poznawczych, opóźnienie rozwoju umysłowego, zwykle w stopniu lekkim Nadmierny apetyt (hiperfagia, obsesja na punkcie jedzenia) z otyłością typu ośrodkowego, jeśli nie będzie kontrolowany Hipogonadyzm pochodzenia podwzgórzowego i/lub charakterystyczne problemy zachowania (włączając wybuchy gniewu i objawy obsesyjno-kompulsyjne)

Fenotyp morfologiczny

Najnowsze badania fenotypu morfologicznego zostały przeprowadzone przez Olchownik [13] w grupie 29 osób z diagnozą PWS, potwierdzoną za pomocą testów genetycznych. Oceny fenotypu dokonano na podstawie analizy ilościowej cech fenotypowych wg Stengel-Rutkowski i wsp. [14]. Następujące cechy fenotypu morfologicznego: dolichocefalia, zapadnięte skronie, wąskie czoło, linia owłosienia głowy na czole rozproszona, skierowana bocznie do przodu, przyśrodkowo rozproszone nisko przebiegające brwi, głęboko osadzone gałki oczne, szpara powiekowa ustawiona skośnie w górę, specyficzny objaw „znikania” powiek górnych przy spojrzeniu przed siebie, długie rzęsy, szeroka nasada nosa i niskie skrzydełka nosa, pełna okolica policzków, wąska czerwień wargowa górna, kąciaki ust skierowane do dołu, kształt szpary ustnej zbliżony do kształtu trapezu, wklęsła część skórna wargi górnej, cofnięta czerwień wargowa dolna, małe zęby, wysokie podniebienie, płaska bruzda bródkowo-wargowa, nadmiernie rozwinięte tkanki miękkie w okolicy podżuchwowej, mało zrolowana zstępująca część obrąbka małżowiny usznej oraz płaski przeciwskrawek – uznano za cechy charakteryzujące fenotyp morfologiczny PWS. Współwystępowanie powyższych cech fenotypu może upoważniać do postawienia rozpoznania klinicznego PWS już we wczesnym okresie życia dziecka, zanim wystąpi otyłość czy cechy obniżonej sprawności intelektualnej.

Problem otyłości

Problem otyłości występuje po okresie poważnych zaburzeń w karmieniu w okresie noworodkowym, niemowlęcym i wczesnodziecięcym. Jest ona efektem braku poczucia sytości po jedzeniu. Wskutek nadmiernego łaknienia dochodzi do wzrostu masy tłuszczowej nawet wtedy, gdy całkowita masa ciała nie przekracza norm określonych dla płci i wieku. Osoby z PWS mogą wykazywać niedobory wydzielanego przez jelito po jedzeniu peptydu YY hamującego łaknienie [15], a w surowicy podwyższenie stężenia peptydów wydzielanych przez żołądek: obestatyny [16] i greliny [17, 18, 19]. Stężenia trzeciego regulatora apetytu – leptyny – generalnie nie różnią się pomiędzy osobami z PWS w porównaniu z grupą porównawczą osób z otyłością bez PWS [20, 21]. Stężenie leptyny u osób z PWS bez otyłości jest większe niż w grupie porównawczej, co może się wiązać też z niedorozwojem gonad u osób z PWS [22]. Leptyna (zmniejszająca apetyt) produkowana jest w adipocytach po spożyciu wysokokalorycznych pokarmów, natomiast grelina (pobudzająca apetyt) głównie w żołądku, ale także w jądrze łukowatym podwzgórza (ARC). Oba hormony działają antagonistycznie za pośrednictwem tych samych przekazników. Są nimi neuropeptyd Y (NPY), przekaznik nerwowy, będący głównym stymulatorem apetytu, oraz białko AGRP [23, 24]. Grelina podnosi ich stężenie w mózgu, a leptyna obniża. Niskie stężenie leptyny i wysokie greliny pobudzają ośrodek głodu znajdujący się w podwzgórzu. Badania nad podwzgórzowymi neuropeptydami u osób z PWS wykazały prawidłowe stężenie leptyny [20, 25] oraz znaczne podwyższenie stężenia greliny [18, 26, 27]. Natomiast ekspresja białka AGRP na obszarze jądra łukowatego w podwzgórzu jest taka sama jak u dorosłych z otyłością bez PWS i tylko aktywność neuronów wydzielających NPY jest zmniejszona [20]. Badania z zastosowaniem hormonu wzrostu (GH) u osób z PWS wskazują, że terapia ta nie zmienia u nich stężenia leptyny ani NPY i sugerują, że w patogenezie hiperfagii istotną rolę odgrywa grelina oraz oksytocyna [28]. Potwierdzałyby to nieprawidłowe stężenia metabolitów monoaminowych w płynie mózgowo-rdzeniowym [29]. Należy dodać, że pojawiły się ostatnio doniesienia wskazujące, że za niedobór wzrostu i zaburzenia łaknienia mogą być odpowiedzialne odcinki DNA zawierające informacje dla niekodującego RNA regionu krytycznego [7, 30, 31].

Badania przeprowadzone przez Horvatha [32] udowodniły, że neurony grelinowe zlokalizowane są w rejonie mózgu znanym jako obszar brzuszny nakrywki (VTA ventral tegmental area), który jednocześnie odpowiada za produkcję dopaminy – neuroprzekaznika wpływającego na zdolność odczuwania przyjemności. W obszarze tym zlokalizowany jest swoisty receptor dla greliny. Gdy hormon zwiąże się z nim, zainicjowane zostaje wydzielanie dopaminy. Co ważne, podawanie szczurom dodatkowych dawek greliny powoduje znaczący wzrost ilości przyjmowanego pokarmu. W sytuacji odwrotnej, poddawanie działaniu inhibitorów receptora dla greliny zmniejsza ilość spożywanego jedzenia. Potwierdza to założenie, że właśnie VTA jest głównym obszarem działania greliny w mózgu. Jej podstawowa funkcja polega na pobudzaniu apetytu i zwiększaniu ilości spożywanego pokarmu. Szczegółowe dane o funkcji greliny niedawno podano w pracy przeglądowej Janas-Kozik i wsp. [33].

PWS jest raczej schorzeniem podwzgórza niż efektem dysfunkcji hormonalnej *per se*, co wynika z faktu prawidłowej tolerancji glukozy, normalnej funkcji tarczycy i nadnerczy [34]. W zakresie neurochemii u osób z PWS stwierdzono podwyższone stężenie dopaminy oraz metabolitów serotoniny (szczególnie kwasu 5-hydroxy-indolo-octowego) w płynie mózgowo-rdzeniowym [29]. Jest to wynik prawdopodobnie nieprawidłowej przysadki, łącznie z zaburzonym wydzielaniem hormonu [35]. Nie można też wykluczyć, że jest to związane z odmiennym działaniem receptora serotoniny 2C, który jest zmieniony wskutek braku funkcji małych jąderkowych snoRNA związanych z alternatywnym składaniem mRNA tego receptora [36].

Fakt, że obszar brzuszny nakrywki jest także docelowym miejscem działania substancji uzależniających, można będzie w przyszłości wykorzystywać do leczenia uzależnień oraz zaburzeń łaknienia. Z drugiej strony ośrodki zaangażowane w powstawanie hiperfagii poprzez układ nagrody, takie jak układ limbiczny i jądra migdałowe, oraz szlaki sygnałowe serotonino-, noradrenalino- i dopaminozależne wychodzące z pnia mózgu, mogą być związane z problemami zachowania obserwowanymi w PWS.

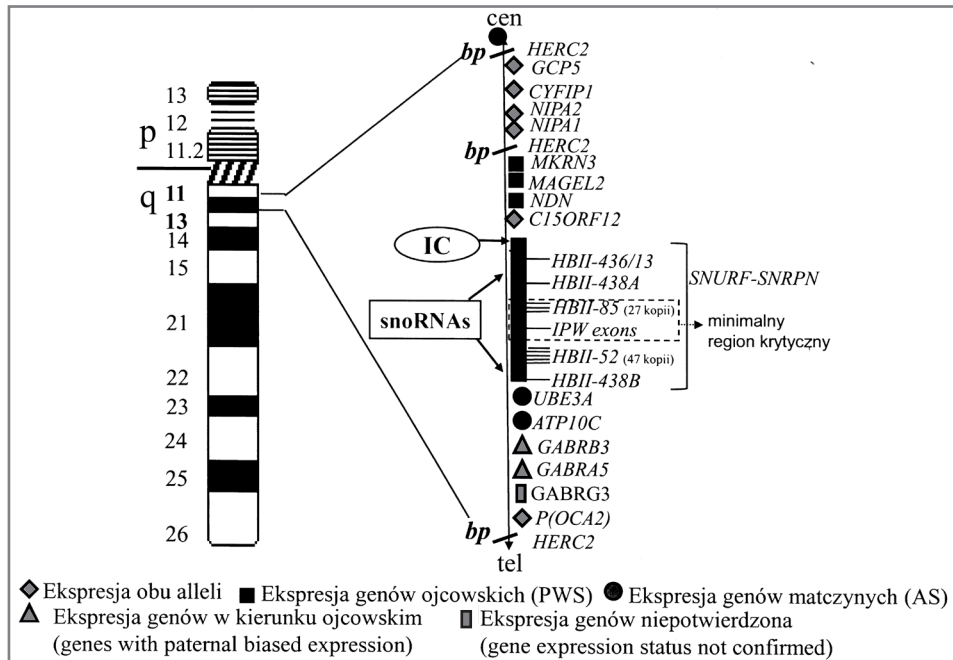
Należałoby dodać, że najnowsze badania, prowadzone przez zespół Hinton i wsp. [37], oceniające przepływ w naczyniach mózgowych za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej, wykazały że u osób z PWS, po przyjęciu pożywienia wysokoenergetycznego, brak jest prawidłowej reakcji ośrodków sytości w korze oczodołowo-czołowej.

Potwierdzenie diagnozy klinicznej

Różnorodność zmian cytogenetycznych i molekularnych wyznacza określony algorytm postępowania diagnostycznego [6, 8] polegającego na poszukiwaniu delecji chromosomowych lub delecji submikroskopowych (mikrodelecji) w regionie krytycznym 15q11-13, rozpoznaniu jednorodzielskiej matczynej disomii chromosomu 15 [38, 39, 40] lub stwierdzeniu na DNA ojcowskim obecności mutacji w centrum (IC) kontrolującym piętnowanie regionu krytycznego [41]. Należy spodziewać się też czasem niezrównoważonych aberracji chromosomowych (np. translokacje, inwersje, izochromosomy), a także częściowych trisomii [42, 43] lub monosomii translokacyjnych [44], wpływających na utratę funkcji genów regionu krytycznego.

Region krytyczny PWS (*rys. 1 na stronie następczej*)

Region krytyczny można definiować jako najmniejszy region danego chromosomu, którego utrata powoduje określony efekt kliniczny. W zespole PWS jest to region podcentromerowy chromosomu 15, czyli 15q11-q13. W warunkach prawidłowych związany jest z obecnością genów, które podlegają tzw. zjawisku rodzicielskiego piętna genomowego (ang. *genomic imprinting*). Inaczej mówiąc, są to takie geny, których ekspresja zależy od tego, po kim są odziedziczone – po ojcu czy po matce – a zjawisko nazywa się piętnem genomowym od słowa angielskiego *imprinting* – piętnowanie, naznaczenie. Geny, które podlegają piętnowaniu, zwane też genami imprintingowymi, nie



Rys. 1. Schemat regionu krytycznego 15q11.2 zespołu Pradera-Williego z uwzględnieniem rodzaju genów

(źródło: *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 2005. Cambridge University Press)

są uaktywniane, a ekspresji ulega jeden allel położony na drugim z pary chromosomów homologicznych. U podstaw zjawiska rodzicielskiego piętna genomowego leży proces metylacji DNA, polegający na przyłączaniu reszt metylowych do nukleotydów, a dokładniej jest to metylacja cytozyny w parach CpG [6]. Region z genami podlegającymi piętnowaniu pozostaje pod kontrolą obszaru, określanego jako centrum piętnowania (ang. *imprinting center* – IC), który reguluje wyciszenie ekspresji określonych genów wzdłuż całego regionu krytycznego.

W regionie krytycznym PWS 15q11-13 zidentyfikowano grupę genów, podlegających zjawisku rodzicielskiego piętnowania matczynego z monoalleliczną ekspresją ojcowską, a mianowicie: *MKRN3* (ang. *makorin3*), *MAGEL2* (ang. *mage-like2*); *NDN* (ang. *necdin*); *SNURF-SNRPN* (ang. *small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N* oraz *small nucleolar RNAs and the UBE3A antisense transcript*); to długi transkrypt kodujący polipeptyd N małej rybonukleoproteiny jądrowej oraz szereg jąderkowych RNA i *antisense* transkrypt *UBE3A* oraz gen *C15ORF2* (ang. *chromosome 15 open reading frame 2*). Ponadto zidentyfikowano w regionie geny z dwualleliczną ekspresją, do których klasyfikują się geny dotyczące receptorów GABAergicznych *GABAR* (ang. *gamma-aminobutyric acid receptor*), gen *OCA2* (ang. *oculocutaneous albinism, type 2*), inaczej gen *P*, oraz gen z domeną HECT (ang. *homologous to E6-AP C terminus*) i domeną RCC1 (ang. *regulator of chromosome condensation 1*), zwany *HERC2* (ang. *HECT domain and RCC1 domain2*), oraz dwa geny z piętnem ojcowskim przy

monoalelicznej ekspresji matczynej: *UBE3A* (ang. *ubiquitin-protein ligaseE3A*) oraz *ATP10C* (ang. *ATPase, class v, type 10c*) [7, 45, 46, 47, 48] (tabela 3). Funkcje produktów poszczególnych genów regionu krytycznego są coraz lepiej poznawane i omówione w II części opracowania [31].

Tabela 3. Rodzaje genów regionu krytycznego 15q11.2 zespołu Pradera–Williego

Gen	Nazwa (ang.)	OMIM	Transkrypt RNA	Niekodujące RNA	Białko
MKRN3	makorin3	*607754			makoryna czynnik transkrypcyjny
MAGEL2	mage-like2	*605283			
NDN	necdin	*602117			nekdyna
SNURF-SNRPN	small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N wraz ze small nucleolar RNAs and the UBE3A antisense transcript	*182279	RNA malej rybonukleoproteiny jądrowej oraz szereg jądrowych RNA i antisense transkrypt UBE3A	szereg jądrowych RNA SnorRNA (HBII-436/13, HBII-438A, HBII-85, (27 kopii) IPW exons, HBII-52, HBII-438B)	polipeptyd N malej rybonukleoproteiny jądrowej
C15ORF2	chromosome 15 open reading frame 2	*610922			
GABAR	gamma-aminobutyric acid receptor	*600232			receptory GABAergiczne
OCA2	oculocutaneous albinism, type 2; gen P	*611409			
HERC2	HECT (homologous to E6-AP C terminus) i RCC1 (regulator of chromosome condensation 1) typu 2	*605837	domena HECT oraz domena RCC1	niekodujący, zawiera w swym intronie regulator genu OCA2	
UBE3A	ubiquitin-protein ligaseE3A	*601623			ligaza ubiquityny E3A
ATP10C	ATPase, class v, type 10c	*605855			

Badanie cytogenetyczne

Najczęściej dostępnymi sposobami oceny regionu krytycznego PWS/AS są klasyczne badania chromosomów, wykonywane metodami GTG, RBG, CBG o wysokiej rozdzielczości, których celem jest poszukiwanie utraty prążka 15q12 na jednym z chromosomów 15. W celu wykrycia istnienia delecji stosunkowo niewielkiego segmentu,

występującego zwłaszcza w regionie bardzo polimorficznym, jakim jest ten region, niezbędna jest dalsza diagnostyka metodami cytogenetyki molekularnej – FISH (*fluorescence in situ hybridization*) z użyciem specyficznej sondy (genu *SNRPN* lub *locus D15S10*). Polega ona na wykazaniu, za pomocą reakcji hybrydyzacji chromosomowego DNA z sondą, utraty sygnału w obrębie regionu chromosomowego 15(q11-q13) na jednym z obu rodzicielskich chromosomów 15 [6, 8].

Metoda FISH może też być wykorzystana do badania mikrodelecji [41, 45]. Interpretacja pochodzenia rodzicielskiego chromosomu 15 z delecją śródramienną możliwa jest dopiero po wykonaniu odpowiednich testów molekularnych. Poprzez badania kariotypu można też zidentyfikować inne rearanżacje strukturalne obejmujące region krytyczny PWS, jak np. inwersje czy translokacje chromosomowe [9, 39, 44]. Gutkowska i wsp. [43] wskazali na powstawanie disomii tego regionu w wyniku zmiany strukturalnej w formie izochromosomu 15q. Zmiana ta występuje wyjątkowo rzadko. Wykrycie delecji chromosomowej lub submikroskopowej czy rzadkich rearanżacji chromosomowych prowadzących do monosomii danego segmentu chromosomowego może potwierdzić rozpoznanie, ale nie wyjaśnia zakresu zmienności cech fenotypu u badanego. Wówczas można zastosować też do diagnostyki nowoczesną, aktualnie dostępną już w naszym kraju, metodę CGH do mikromacierzy (ang. *comparative genomic hybridization microarray*), pozwalającą na bardziej szczegółową charakterystykę zaburzeń chromosomowych [49]. Zwraca uwagę, że do delecji, mikrodelecji, jak też innych aberracji chromosomowych angażujących region krytyczny PWS, dochodzić może w wyniku zaburzeń rekombinacji DNA z udziałem duplikonów regionu podcentromerowego 15q11-q13 [50]. Dlatego PWS zalicza się także do schorzeń genomowych i jego charakterystyka będzie również związana z możliwym efektem nieprawidłowej ekspresji genów położonych w okolicy punktów złamań aberracji strukturalnej angażującej region krytyczny 15q11.2q13. Z tego względu w pełnej diagnostyce cytogenetycznej badanych, z powodu rozpoznania fenotypu PWS, należy uwzględnić zakres utraty materiału genetycznego, poprzez dokładną charakterystykę miejsc położenia punktu(ów) złamania w rearanżacjach genomowych, i określić pochodzenie rodzicielskie chromosomu z aberracją chromosomową. W wybranych przypadkach powinno się scharakteryzować rodzaj genów położonych w punktach złamania, które mogą wpływać na efekt kliniczny indywidualnej rearanżacji genomowej.

Testy genetyczne molekularne

Podstawowym zjawiskiem wykorzystywanym w diagnostyce molekularnej, weryfikującej obecność fenotypu PWS, jest zmiana wzoru metylacji DNA, do której prowadzi zarówno brak aktywności genów z regionu krytycznego 15q11.2q13 pochodzących od ojca, jak i ich utrata poprzez delecje chromosomowe albo w wyniku disomii jednorodzielskiej albo utraty funkcji IC. Zmianę wzoru metylacji stwierdza się za pomocą testu metylacji DNA (*SNRPN* lub *PW71B*) z wykorzystaniem techniki PCR (*polymerase chain reaction*) lub na podstawie oceny polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych RFLP (*restriction fragment length polymorphism*). Analiza tych fragmentów, z zastosowaniem hybrydyzacji z odpowiednią sondą lub w połączeniu

z metodą PCR, umożliwia ustalenie, czy zmiany metylacji DNA powstały w wyniku mikrodelecji czy disomii rodzicielskiej. Oceny rodzicielskiego pochodzenia disomii dokonuje się za pomocą badania polimorfizmu mikrosatelitów w loci *D15S11*, *D15S113* i *GABRB3* z podcentromerowego regionu chromosomu 15 [6]. Jeśli nie uzyska się potwierdzenia diagnozy klinicznej za pomocą powyższych testów, kolejnym etapem jest poszukiwanie mutacji w genach centrum imprintingowego (IC). Buiting i wsp. [51] wykazali obecność epimutacji w genach tego regionu nawet w układach mozaikowych, co świadczy o złożoności patomechanizmu powstawania zaburzeń.

Gdy nie uda się zweryfikować klinicznie rozpoznanego fenotypu zespołu PWS, należy uwzględniać zespoły nazywane PWS-like, w których przyczyną podobnego fenotypu może być matczyzna disomia chromosomu 14 [52], obecność chromosomu pierścieniowego ring 15 [53], zespół monosomii 1p36 [54], monosomii 6q12 [55], monosomii 9q34 [56] oraz monosomii 22q13 [57].

W podsumowaniu należy dodać, że rozpoznanie kliniczne zespołu Pradera–Williego może być weryfikowane obecnie za pomocą testów genetycznych. Heterogenność kliniczna jest związana z różnorodnością zmian cytogenetycznych i molekularnych obejmujących swym zakresem region krytyczny 15q11.2q13 położony na chromosomie 15, zawierający szereg genów o różnej funkcji i udziale w patogenezie poszczególnych zmian klinicznych. Jest to złożone schorzenie, w którym istotną rolę odgrywają zaburzenia genów związanych z piętnem rodzicielskim, położonych w regionie krytycznym. Fenotyp PWS cechuje zmienność uzależniona zarówno od zmian podłoża genetycznego, jak i wieku badanego.

Знать больше о синдроме Прадера–Вилли. Диагностика

Содержание

Синдром Прадера–Вилли, вызванный изменениями функции генов отца, расположенных в подцентрометричном районе (q11.2q13) хромосомы 15 принадлежит к наиболее часто появляющихся генетических обусловленностей ожирения в результате гиперфагии. Относительно частые нарушения поведения с чертами обсессивно-компульсивных поведений, требующих многократно интервенции психиатра. В работе обсуждены новые данные о клиническом диагнозе и его молекулярной верификации.

Mehr wissen über das Prader–Willi-Syndrom. Diagnostik

Zusammenfassung

Das Prader-Willi-Syndrom (PWS), hervorgerufen durch die Fehlfunktion der väterlichen in dem subzentromerischen Bereich liegenden Gene des Chromosoms 15 (q11.2q13), gehört zu den am häufigsten auftretenden genetischen Bedingungen der Fettsucht wegen Hyperphagie. Bedingt häufig sind die Störungen im Verhalten mit den obsessiv – compulsiven Eigenschaften, die nicht einmal eine Intervention des Psychiaters erfordern. In der Arbeit wurden die neuesten Angaben zur klinischen Diagnose und ihrer molekularen Verifizierung besprochen.

Connaître mieux le syndrome de Prader–Willy. Le diagnostic

Résumé

Le syndrome de Prader-Willi, causé par les changements des fonctions des gènes paternels de la région subcentrométrique (q11.2q13) du chromosome 15, est considéré comme une des causes génétiques les plus fréquentes de l'obésité résultant de l'hyperphagie. Les troubles du comportement

combinés avec les troubles compulsifs sont relativement fréquents et ils exigent l'intervention du psychiatre. Ce travail présente les données les plus récentes concernant le diagnostic clinique et sa vérification moléculaire.

Piśmiennictwo

1. Cassidy SB, Dykens E, Williams CA. *Prader-Willi and Angelman syndromes: sister imprinted disorders*. Am. J. Med. Genet. 2000; 97: 136–146.
2. Dudley O, Muscatelli F. *Clinical evidence of intrauterine disturbance in Prader-Willi syndrome, a genetically imprinted neurodevelopmental disorder*. Early Hum. Dev. 2007; 83 (7): 471–478.
3. Davies W, Lynn PM, Relkovic D, Wilkinson LS. *Imprinted genes and euroendocrine function*. Front. Neuroendocrinol. 2008; 29 (3): 413–427.
4. Descheemaeker MJ, Swillen A, Plissart L, Borghgraef M, Rasenberg S, Curfs LM, Fryns JP. *The Prader-Willi syndrome: a self supporting program for children, youngsters and adults*. Genet. Couns. 1994; 5 (2):199–205.
5. Prader A, Labhart A, Willi H. *Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach myatonieartigem Zustand im Neugeborenenalter*. Schweiz. Med. Wochenschr. 1956; 86: 1260–1261.
6. Szpecht-Potocka A. *Rodzicielskie piętno genomowe w zespole Pradera-Williego*. Post. Bioch. 2001; 47: 87–97.
7. Ding F, Li HH, Zhang S, Solomon NM, Camper SA, Cohen P, Francke U. *SnoRNA Snord116 (Pwcr1/MBII-85) deletion causes growth deficiency and hyperphagia in mice*. PLoS ONE 2008; 3 (3): 1709.
8. Goldstone AP. *Prader-Willi syndrome: advances in genetics, pathophysiology and treatment*. Trends Endocrinol. Metab. 2004; 15 (1): 12–20.
9. Webb T, Maina EN, Soni S, Whittington J, Boer H, Clarke D, Holland A. *In search of the psychosis gene in people with Prader-Willi syndrome*. Am. J. Med. Genet. A. 2008; 146 (7): 843–853.
10. Gardner RJ, Sutherland GR. *Chromosome abnormalities and genetic counseling*. Oxford: Oxford University Press, 2004.
11. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG. *Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria*. Pediatr. 1993; 91: 398.
12. Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy SB. *The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria*. Pediatr. 2001; 108 (5): 92.
13. Olchowik B. *Analiza pełnego fenotypu zespołu Pradera-Williego*. Praca doktorska. Uniwersytet Medyczny w Białymstoku 2008.
14. Stengel-Rutkowski S, Schimanek P. *Chromosomale und nicht-chromosomale Dysmorphiesyndrome*. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag; 1985.
15. Butler MG, Bittel DC, Talebizadeh Z. *Plasma peptide YY and ghrelin levels in infants and children with Prader-Willi syndrome*. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2004; 17 (9): 1177–1184.
16. Butler MG, Bittel DC. *Plasma obestatin and ghrelin levels in subjects with Prader-Willi syndrome*. Am. J. Med. Genet. A. 2007; 143 (5): 415–421.
17. Choe YH, Song SY, Paik KH, Oh YJ, Chu SH, Yeo SH, Kwon EK, Kim EM, Rha MY, Jin DK. *Increased density of ghrelin-expressing cells in the gastric fundus and body in Prader-Willi syndrome*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005; 90 (9): 5441–5445.
18. DelParigi A, Tschöp M, Heiman ML, Salbe AD, Vozarova B, Sell SM, Bunt JC, Tataranni PA. *High circulating ghrelin: a potential cause for hyperphagia and obesity in Prader-Willi syndrome*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002; 87 (12): 5461–5464.

19. Haqq AM, Stadler DD, Rosenfeld RG, Pratt KL, Weigle DS, Frayo RS, LaFranchi SH, Cummings DE, Purnell JQ. *Circulating ghrelin levels are suppressed by meals and octreotide therapy in children with Prader–Willi syndrome*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003; 88 (8): 3573–3576.
20. Goldstone AP, Brynes AE, Thomas EL, Bell JD, Frost G, Holland A, Ghatei MA, Bloom SR. *Resting metabolic rate, plasma leptin concentrations, leptin receptor expression and adipose tissue measured by whole-body magnetic resonance imaging in women with Prader–Willi syndrome*. Am. J. Clin. Nutr. 2002; 75 (3): 468–475.
21. Myers SE, Davis A, Whitman BY, Santiago JV, Landt M. *Leptin concentrations in Prader–Willi syndrome before and after growth hormone replacement*. Clin. Endocrinol. (Oxf). 2000; 52 (1): 101–105.
22. Butler MG, Moore J, Morawiecki A, Nicolson M. *Comparison of leptin protein levels in Prader–Willi syndrome and control individuals*. Am. J. Med. Genet. 1998; 75 (1): 7–12.
23. Kalra SP, Dube MG, Pu S, Xu B, Horvath TL, Kalra PS. *Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of bodyweight*. Endocr. Rev. 1999; 20 (1): 68–100.
24. Kojima M, Kangawa K. *Ghrelin, an orexigenic signaling molecule from the gastrointestinal tract*. Curr. Opin. Pharmacol. 2002; 2 (6): 665–668.
25. Goldstone AP, Unmehopa UA, Bloom SR, Swaab DF. *Hypothalamic NPY and agouti-related protein are increased in human illness but not in Prader–Willi syndrome and other obese subjects*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002; 87 (2): 927–937.
26. Cummings DE, Clement K, Purnell JQ, Vaisse C, Foster KE, Frayo RS, Schwartz MW, Basdevant A, Weigle DS. *Elevated plasma ghrelin levels in Prader–Willi syndrome*. Nat. Med. 2002; 8 (7): 643–644.
27. Haqq AM, Farooqi IS, O’Rahilly S, Stadler DD, Rosenfeld RG, Pratt KL, LaFranchi SH, Purnell JQ. *Serum ghrelin levels are inversely correlated with body mass index, age, and insulin concentrations in normal children and are markedly increased in Prader–Willi syndrome*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003; 88 (1): 174–178.
28. Höybye C. *Endocrine and metabolic aspects of adult Prader–Willi syndrome with special emphasis on the effect of growth hormone treatment*. Growth Horm. IGF Res. 2004; 14 (1): 1–15.
29. Akefeldt A, Ekman R, Gillberg C, Månsson JE. *Cerebrospinal fluid monoamines in Prader–Willi syndrome*. Biol. Psychiatry 1998; 44 (12): 1321–1328.
30. Skryabin BV, Gubar LV, Seeger B, Pfeiffer J, Handel S, Robeck T, Karpova E, Rozhdestvensky TS, Brosius J. *Deletion of the MBII-85 snoRNA gene cluster in mice results in postnatal growth retardation*. PLoS Genet. 2007; 3 (12): 2529–2539.
31. Midro AT, Olchowik B, Lebidzińska A, Midro H. *Wiedzieć więcej o zespole Pradera–Williego. Opieka wielospecjalistyczna*. Psychiatr. Pol. 2009; 43 (2): 151–166.
32. Horvath TL. *Endocannabinoids and the regulation of body fat: the smoke is clearing*. J. Clin. Invest. 2003; 112 (3): 323–326.
33. Janas-Kozik M, Krupka-Matuszczyk I, Tomasik-Krótki J. *Grelina – strażnik równowagi energetycznej*. Psychiatr. Pol. 2006; 40 (1): 119–128.
34. Müller J. *Hypogonadism and endocrine metabolic disorders in Prader–Willi syndrome*. Acta Paediatr. 1997 suppl.; 423: 58–59.
35. Miller JL, Couch JA, Leonard CM, Schwenk K, Towler SD, Shuster J, Goldstone AP, He G, Driscoll DJ, Liu Y. *Sylvian fissure morphology in Prader–Willi syndrome and early-onset morbid obesity*. Genet. Med. 2007; 9 (8): 536–543.
36. Kishore S, Stamm S. *The snoRNA HBII-52 regulates alternative splicing of the serotonin receptor 2C*. Science 2006; 311 (5758), 230–232.
37. Hinton EC, Holland AJ, Gellatly MS, Soni S, Patterson M, Ghatei MA, Owen AM. *Neuronal representations of hunger and satiety in Prader–Willi syndrome*. Int. J. Obes. 2006; 30 (2): 313–321.

38. Nicholls RD. *Incriminating gene suspects, Prader–Willi style*. Nat. Genet. 1999; 23: 132–134.
39. Cassidy SB, Schwartz S. *Prader–Willi syndrome*. Gene Rev. 2000.
40. Saitoh S, Buiting K, Cassidy SB, Conroy JM, Driscoll DJ, Gabriel JM, Gillissen-Kaesbach G, Glenn CC, Greenswag LR, Horsthemke B, Kondo I, Kuwajima K, Niikawa N, Rogan PK, Schwartz S, Seip J, Williams CA, Nicholls RD. *Clinical spectrum and molecular diagnosis of Angelman and Prader–Willi syndrome patients with an imprinting mutation*. Am. J. Med. Genet. 1997; 68 (2): 195–206.
41. Bielinska B, Blaydes SM, Buiting K, Yang T, Krajewska-Walasek M, Horsthemke B, Brannan CI. *De novo deletions of SNRPN exon 1 in early human and mouse embryos result in paternal to maternal imprint switch*. Nat. Genet. 2000; 25 (1): 74–78.
42. Bittel DC, Buttler MG. *Prader–Willi syndrome: clinical genetics, cytogenetics and molecular biology*. Expert Rev. Mol. Med. 2005; 7 (14): 1–20.
43. Gutkowska A, Tylki-Szymańska A, Popowska E, Bielińska B, Jurkiewicz D, Krajewska-Walasek M. *A case described as translocation 15;15 revised: maternal 15 UPD, resulting from isochromosome 15, in a PWS patient*. Eur. J. Med. Genet. 2005; 48 (2): 207–209.
44. Smith A, Lindeman R, Volpato F, Kearney A, White S, Haan E, Trent RJ. *A de novo unbalanced reciprocal translocation identified as paternal in origin in the Prader–Willi syndrome*. Hum. Genet. 1991; 86: 534–536.
45. Gerard M, Hernandez L, Wevrick R, Stewart CL. *Disruption of the mouse necdin gene results in early post-natal lethality*. Nat. Genet. 1999; 23: 199–202.
46. Nicholls RD, Knepper JL. *Genome organization, function, and imprinting in Prader–Willi and Angelman syndromes*. Ann. Rev. Genom. Hum. Genet. 2001; 2: 153–175.
47. Varela MC, Kok F, Setian N, Kim CA, Koiffmann CP. *Impact of molecular mechanisms, including deletion size, on Prader–Willi syndrome phenotype: study of 75 patients*. Clin. Genet. 2005; 67: 47–52.
48. Maina EN, Webb T, Soni S, Whittington J, Boer H, Clarke D, Holland A. *Analysis of candidate imprinted genes in PWS subjects with atypical genetics: a possible inactivating mutation in the SNURF/SNRPN minimal promoter*. J. Hum. Genet. 2007; 52 (4): 297–307.
49. Sahoo T, Shaw CA, Young AS, Whitehouse NL, Schroer RJ, Stevenson RE, Beaudet AL. *Array-based comparative genomic hybridization analysis of recurrent chromosome 15q rearrangements*. Am. J. Med. Genet. A. 2005; 139 (2): 106–113.
50. Mignon-Ravix C, Depetris D, Luciani JJ, Cuoco C, Krajewska-Walasek M, Missirian C, Collignon P, Delobel B, Croquette MF, Moncla A, Kroisel PM, Mattei MG. *Recurrent rearrangements in the proximal 15q11-q14 region: a new breakpoint cluster specific to unbalanced translocations*. Eur. J. Hum. Genet. 2007; 15 (4): 432–440.
51. Buiting K, Gross S, Lich C, Gillissen-Kaesbach G, El-Maarri O, Horsthemke B. *Epimutations in Prader–Willi and Angelman syndromes: a molecular study of 136 patients with an imprinting defect*. Am. J. Hum. Genet. 2003; 72: 571–577.
52. Mitter D, Buiting K, von Eggeling F, Kuechler A, Liehr T, Mau-Holzmann UA, Prott EC, Wiczorek D, Gillissen-Kaesbach G. *Is there a higher incidence of maternal uniparental disomy 14 [upd(14)mat]? Detection of 10 new patients by methylation-specific PCR*. Am. J. Med. Genet. A. 2006; 140 (19): 2039–2049.
53. Werner M, Ben-Neria Z, Silverstein S, Lerer I, Dagan Y, Abeliovich D. *A patient with Prader–Willi syndrome and a supernumerary marker chromosome r(15)(q11.1-13p11.1)pat and maternal heterodisomy*. Am. J. Med. Genet. A. 2004; 129 (2): 176–179.
54. D’Angelo CS, Da Paz JA, Kim CA, Bertola DR, Castro CI, Varela MC, Koiffmann CP. *Prader–Willi-like phenotype: investigation of 1p36 deletion in 41 patients with delayed psychomotor development, hypotonia, obesity and/or hyperphagia, learning disabilities and behavioral problems*. Eur. J. Med. Genet. 2006; 49 (6): 451–460.

55. Varela MC, Simões-Sato AY, Kim CA, Bertola DR, de Castro CI, Koiffmann CP. *A new case of interstitial 6q16.2 deletion in a patient with Prader–Willi-like phenotype and investigation of SIM1 gene deletion in 87 patients with syndromic obesity.* Eur. J. Med. Genet. 2006; 49 (4): 298–305.
56. Cormier-Daire V, Molinari F, Rio M, Raoul O, de Blois MC, Romana S, Vekemans M, Munnich A, Colleaux L. *Cryptic terminal deletion of chromosome 9q34: a novel cause of syndromic obesity in childhood?* J. Med. Genet. 2003; 40 (4): 300–303.
57. Havens JM, Visootsak J, Phelan MC, Graham JM Jr. *22q13 deletion syndrome: an update and review for the primary pediatrician.* Clin. Pediatr. 2004; 43 (1): 43–53.

Dane elektroniczne: www.ncbi.nlm.nih.gov

Adres: Alina T. Midro
Zakład Genetyki Klinicznej
Uniwersytetu Medycznego
15-089 Białystok, ul. Waszyngtona 13
skr. poczt. 22

Otrzymano: 15.05.2008
Zrecenzowano: 30.06.2008
Otrzymano po poprawie: 7.10.2008
Przyjęto do druku: 1.12.2008

Już wkrótce

Psychiatria Polska

NR 3–2009

W następnym zeszycie „Psychiatrii Polskiej” znajdą Państwo między innymi następujące artykuły:

- *Dehydroepiandrosteron (DHEA) w mechanizmach stresu i depresji*
Autorzy: Maria Załuska, Bertrand Janota,
- *Neuropsychologiczne aspekty zespołu maniakalnego w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej*
Autorzy: Anna Lewandowska, Janusz Rybakowski
- *Kwestionariusze Zaburzeń Nastroju – charakterystyka i zastosowanie*
Autorzy: Marcin Siwek i wsp.
- *Lekarze i pacjenci wobec choroby afektywnej dwubiegunowej – czy myślimy podobnie*
Autorzy: Grzegorz Mączka i wsp.

W zeszycie również stałe rubryki, prezentacja nowych pozycji *Biblioteki Psychiatrii Polskiej*.

Zapraszamy

Informacje na temat składania zamówień na prenumeratę, sposobu jej opłacenia oraz szczegółowy cennik wydawnictw znajdą Państwo na końcu zeszytu lub uzyskają, kontaktując się bezpośrednio z sekretariatem komitetu:

31-138 Kraków, ul. Lenartowicza 14
tel. +48 (012) 633-12-03, lub tel/fax. (012) 633-40-67