

Ilana Kohl

**Pesquisa de genes e/ou segmentos  
cromossômicos em pacientes com obesidade  
e/ou hiperfagia, atraso do desenvolvimento  
neuropsicomotor e/ou dificuldades de  
aprendizado e distúrbios de comportamento.**

Tese apresentada ao Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, para a obtenção do título de Doutor em Biologia/Genética.

São Paulo

2010

Ilana Kohl

**Pesquisa de genes e/ou segmentos  
cromossômicos em pacientes com obesidade,  
e/ou hiperfagia, atraso do desenvolvimento  
neuropsicomotor e/ou dificuldades de  
aprendizado e distúrbios de comportamento.**

Tese apresentada ao Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, para a obtenção do título de Doutor em Biologia/Genética.

Orientadora: Profa. Dra. Célia P. Koiffmann

São Paulo

2010

Kohl, Ilana

Pesquisa de genes e/ou segmentos cromossômicos em pacientes com obesidade, e/ou hiperfagia, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e/ou dificuldades de aprendizado e distúrbios de comportamento.

162 pg

Tese de Doutorado – Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, Departamento de Biologia.

- 1- Obesidade e/ou Hiperfagia
- 2- Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor
- 3- Distúrbios de comportamento
- 4- MLPA
- 5- SNP-Array

Comissão Julgadora

---

---

---

---

Profa. Dra. Célia P. Koiffmann  
Orientadora

## **AGRADECIMENTOS**

À Dra. Célia P. Koiffmann, minha orientadora, pelo estímulo, apoio, pela confiança em mim depositada e por todos os ensinamentos;

A toda equipe da Unidade de Genética do Instituto da Criança-HC, em especial, à Dra. Chong Ae Kim que acompanha de perto o trabalho do laboratório a muitos anos;

Às Dras. Ângela Maria Vianna Morgante, Carla Rosenberg e Maria Rita dos Santos e Passos Bueno, que participaram da minha qualificação, pelas sugestões;

Aos pais e familiares dos pacientes, pela confiança no nosso trabalho e pelas lições de vida no convívio durante as consultas;

À CAPES, pelo auxílio financeiro (Bolsa de Doutorado), sem o qual este trabalho não teria sido realizado;

Às amigas do U.A.G, Cláudia, Carla, Cris, Mônica, Claudia F, Mariana, Estela, Mari-Mini, Mauren, Rose e Luceleni que sempre me ajudaram. Agradeço a Clau, por todo apoio e incentivo, pela paciência e principalmente pela amizade. À Carla, por estar sempre ao meu lado, desde o começo de nossa vida científica, nos momentos de alegrias e também nos de insegurança e angustia. À Cristiane, pelo companheirismo, pelos conselhos e amizade. À Mo e Rose, por terem me ajudado sempre que preciso. À Estela pelas conversas e pela confiança. À Clau 2 e Mari, pelas risadas e amizade. A todas vocês, que acompanharam de perto esse trabalho e me apoiaram sempre;

À Fernanda Jehee, por ter me ensinado a técnica de SNP-Array,  
pelas conversas e conselhos.

À equipe de funcionários do Genoma por toda ajuda.

Aos amigos do Departamento de Genética e Biologia Evolutiva, Dra.  
Anita Wajtal, Dra. Cristina Miyaki, Nádia, Luciana, Monize, Inês, Toninha,  
Naila, Simone, Vanessa, Larissa, Adriana, Elenice, Cicero e Deisy, pela  
convivência diária, amizade, sugestões ou empréstimo de material;

Aos meus amigos especiais, Lu, Allon, Karen, Gy, Michele, David,  
Thais, Arthur, Du, Ro, Natan, Keren, Michelle, Dib, Rick, Carol, Ra, Jairo,  
Cala, Simone, Laila, Sylvia, Juliana, Renata, Etiene, Larissa e Alice pelas  
conversas, risadas, encontros, viagens, jantares e pela felicidade de tê-los  
ao meu lado.

Aos meus familiares, minha avó, tios e primos por sempre torcerem  
pelo meu sucesso;

E, principalmente aos meus pais, por acreditarem em mim e pela  
dedicação para que eu chegasse até aqui. A minha mãe agradeço por ter  
agüentado sozinha meu mau-humor e a meu pai, por sempre acreditar  
que eu sou o futuro da ciência.

# ÍNDICE

<b>I – Introdução.....</b>	<b>1</b>
<b>I.1 – Conceito.....</b>	<b>2</b>
<b>I.2 - Obesidade não sindrômica.....</b>	<b>4</b>
<b>I.2.1 - Obesidade Monogênica.....</b>	<b>4</b>
<b>I.2.1.1 - Deficiencia de Leptina ou do Receptor de Leptina.....</b>	<b>6</b>
<b>I.2.1.2 - Deficiência de pro-opiomelanocortina.....</b>	<b>7</b>
<b>I.2.1.3 - Deficiência do receptor 4 de melanocortina humana.....</b>	<b>9</b>
<b>I.3 - Obesidade Sindrômica.....</b>	<b>10</b>
<b>I.3.1 - Síndrome de Prader-Willi.....</b>	<b>12</b>
<b>I.3.2 - Diagnósticos Diferenciais da Síndrome de Prader-Willi.....</b>	<b>13</b>
<b>I.3.2.1 - Síndrome de deleção terminal 1p36.....</b>	<b>14</b>
<b>I.3.2.2 - Haploinsuficiência de <i>SIM1</i> e deleção da região cromossômica 6q16.2.....</b>	<b>16</b>
<b>I.3.2.3 - Deleção terminal 9q34.....</b>	<b>17</b>
<b>I.3.3 - Síndrome de Bardet-Biedl.....</b>	<b>17</b>
<b>I.3.4 - Síndrome de Cohen.....</b>	<b>19</b>
<b>I.3.5 - Síndrome de Borjeson-Forssman-Lehmann.....</b>	<b>20</b>
<b>I.3.6 - Síndrome de Wilson-Turner.....</b>	<b>22</b>
<b>I.3.7 - Síndrome de Ahmad.....</b>	<b>22</b>
<b>I.3.8 - Segmento cromossômico Xq28 e o gene <i>MECP2</i>.....</b>	<b>23</b>
<b>II – Objetivos.....</b>	<b>29</b>
<b>III – Casuística e Métodos.....</b>	<b>31</b>
<b>III.1 – Casuística.....</b>	<b>32</b>
<b>III.2 – Métodos.....</b>	<b>33</b>
<b>III.2.1 – Estudos Moleculares.....</b>	<b>33</b>
<b>III.2.1.1 – Extração de DNA a partir de células sanguíneas.....</b>	<b>33</b>
<b>III.2.1.2 – Estudo do DNA por MLPA (“multiplex ligation-dependent probe amplification”).....</b>	<b>34</b>

<b>III.2.1.3</b> – Interpretação dos resultados de MLPA.....	36
<b>III.2.1.4</b> – Técnica de array com o kit “The GeneChip® Mapping 100K Set” da Affymetrix.....	37
<b>III.2.1.5</b> – Interpretação dos resultados de array.....	39
<b>III.2.2</b> – Estudos citogenéticos.....	45
<b>III.2.2.1</b> – Cultura de linfócitos .....	45
<b>III.2.2.2</b> – Análise cromossômica por coloração convencional....	46
<b>III.2.2.3</b> – Análise cromossômica por bandamento GTG.....	46
<b>III.2.2.4</b> – Análise por Hibridação <i>in situ</i> fluorescente (FISH) utilizando BACs.....	47
<b>IV</b> – Resultados.....	49
<b>IV.1</b> – Estudo subtelomérico por <i>MLPA</i> .....	50
<b>IV.2</b> – Estudo de Retardo Mental ligado ao X por <i>MLPA</i> .....	55
<b>IV.3</b> – Estudo do gene <i>MECP2</i> por <i>MLPA</i> .....	56
<b>IV.4</b> – Estudo do segmento cromossômico 3p25 por <i>MLPA</i> .....	56
<b>IV.5</b> – Estudo por SNP Array com o kit “The GeneChip® Mapping 100K Set” - Affymetrix.....	57
<b>IV.6</b> – Estudo do segmento cromossômico 6q16 por <i>MLPA</i> .....	65
<b>V</b> – Discussão.....	90
<b>V.1</b> - Multiplex ligation-dependent probe amplification ( <i>MLPA</i> ).....	92
<b>V.2</b> - <i>SNP Array</i> .....	93
<b>V.3</b> - Pacientes com síndrome de monossomia 1p36.....	96
<b>V.4</b> - Paciente OS63.....	96
<b>V.5</b> - Paciente OS80.....	98
<b>V.6</b> - Paciente OS18.....	102
<b>V.7</b> - Paciente OS57.....	103
<b>V.8</b> - Paciente OS96.....	104
<b>V.9</b> - Pacientes OS117 e OS118.....	106
<b>V.10</b> - Paciente OS36.....	108
<b>V.11</b> - Aconselhamento genético.....	109
<b>VI</b> – Conclusões.....	112

<b>VII</b> – Resumo.....	116
<b>VIII</b> – Abstract.....	119
<b>IX</b> – Anexos.....	122
<b>IX.1</b> – Parecer de aprovação pelo Comite de Ética em Pesquisa do Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo.....	123
<b>IX.2</b> – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	124
<b>IX.3</b> - Anamnese Genético-Clínica.....	126
<b>IX.4</b> - 154 Syndromes with Reported Generalized Obesity - Winter Baraitser Dysmorphology Database.....	134
<b>X</b> – Referências.....	140
<b>X.1</b> – Referências Eletrônicas.....	141
<b>X.2</b> – Referências Bibliográficas.....	142

## **Abreviaturas e siglas utilizadas:**

A maioria das siglas foi mantida em inglês pelo fato de estarem consolidadas desta forma na literatura.

AS - síndrome de Angelman

BAC - cromossomos artificiais de bactérias

BBS - síndrome de Bardet-Biedl

BFLS - síndrome de Borjeson-Forssman-Lehmann

DNPM - desenvolvimento neuropsicomotor

DQ - quociente de dosagem

FISH - hibridação *in situ* fluorescente

IMC - índice de massa corporal

MLPA - multiplex ligation-dependent probe amplification

PWS - síndrome de Prader-Willi

RM - retardo mental

UPD - dissomia uniparental

# I - INTRODUÇÃO

## I.1 - Conceito

Obesidade é definida como o resultado de um desequilíbrio entre a ingestão de calorias e o gasto de energia (Chung and Leibel, 2005).

A obesidade sempre existiu na população humana, mas até pouco tempo era comparativamente rara. Nunca antes na história houve tamanha abundância de alimentos processados e tão ricos em energia. Porém, o preço deste progresso está começando a ser percebido na população com o grande aumento dos índices de obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares. A última estimativa feita pela Organização Mundial da Saúde em 2006 calculou que 400 milhões de pessoas no mundo estão obesas. Esta transição nutricional combinada com o aumento considerável do estilo de vida sedentário está promovendo um ambiente “obeso”, que de acordo com a Organização Mundial da Saúde, é o maior fator de risco para a saúde humana no mundo (Drewnowski and Popkin, 1997).

O índice de massa corporal (IMC) é um método simples e amplamente difundido para se medir a gordura corporal. A medida foi desenvolvida na Bélgica, no século XIX pelo estatístico Adolphe Quetelet. O IMC é calculado dividindo-se o peso do indivíduo em quilos pelo quadrado de sua altura em metros. A seguinte convenção de valores, publicada em 2000 pela Organização Mundial de Saúde, estabelece que quem apresenta IMC abaixo de 18,5 está abaixo do peso normal, IMC entre 18,6 e 24,9 é

considerado de peso normal, IMC entre 25 e 29,9 apresenta sobre peso, IMC entre 30 e 39,9 a pessoa está obesa e IMC acima de 40 é considerado obesidade mórbida (Cole *et al.*, 2000).

Diferentes causas da obesidade foram apontadas nos últimos 100 anos. No começo do século vinte, assumiu-se que disfunções do hipotálamo levavam a obesidade (Frohlich, 1901). Dos anos 40 até os anos 70, achava-se que os aspectos psicológicos tinham o papel mais importante na causa da obesidade (Bruch, 1964). No final dos anos 70, a atribuição da causa aos aspectos psicológicos começou a ser discutida e estudos realizados no final dos anos 80 e início dos anos 90, com gêmeos e crianças adotadas indicaram que 80% da variação do IMC é atribuída a fatores genéticos (Bouchard, 1990,1994). Uma análise do gasto de energia na infância sugeriu que filhos de mães com sobre peso têm tendência aumentada de armazenar gordura, quando comparados com filhos de mães com peso “saudável” (Barness *et al.*, 2007).

Mais recentemente, aumentaram as evidências para a hipótese de que a obesidade é um distúrbio neuroendócrino, no qual fatores ambientais e a predisposição genética agem em conjunto (Hebebrand, 2007; Hebebrand *et al.*, 2003, Hebebrand *et al.*, 2009 ). O *Human Obesity Gene Map* é um catálogo que lista todos os marcadores, genes e mutações associados com o fenótipo obesidade e é revisado e atualizado regularmente. A última atualização, publicada em 2006 apresentou 127 genes candidatos, resultado de 426 associações positivas com o fenótipo obesidade. Dentre estes genes, 23 são ressaltados por terem pelo menos

cinco estudos positivos cada (Tabela 1, pág 5). Estudos de associação de grande escala por todo genoma demonstraram que a predisposição genética, em muitos casos, é decorrente do efeito da combinação de variantes poligênicas (Hinney *et al.*, 2010).

## **I.2 - Obesidade não sindrômica**

### **I.2.1 - Obesidade Monogênica**

A importância destes fatores é também ilustrada pela identificação de formas monogênicas de obesidade, caracterizadas pela presença de obesidade prematura grave como principal característica (O'Rahilly *et al.*, 2003). Há uma forte hipótese de que alguns genes tenham papel fundamental na regulação do funcionamento da célula de gordura (Dahlman and Arner, 2007).

Estudos com famílias, principalmente as consangüíneas, com indivíduos extremamente obesos, na maioria dos casos com alguma característica adicional, como hiperinsulinismo ou infertilidade, tiveram muito sucesso na detecção de mutações em genes humanos; essas estão descritas na Tabela 2 (pág 11). Estes trabalhos foram fundamentais para a elucidação da via da leptina-melanocortina (Farooqi *et al.*, 2005; Farooqi *et al.*, 2008).

**Tabela 1:** Lista de 23 associações positivas de genes com obesidade ou fenótipos relacionados à obesidade.

Símbolo do gene	Nome completo	Localização	Num. de estudos
ACE	Enzima conversora da angiotensina 1 (peptidyl-dipeptidase A)	17q24.1	6
ADIPOQ	Adiponectina, CIQ e domínio de colágeno	3q27	11
ADRB2	Receptor de superfície adrenérgico beta-2	5q31-q32	20
ADRB3	Receptor Adrenérgico beta-3	8p12-p11.2	29
DRD2	Receptor de dopamina D2	11q23.2	5
FTO	Fatso (massa de gordura e obesidade associadas)	16q12.2	6
GNB3	Peptídeo beta 3 da proteína de ligação de nucleotídeos Guanina (proteína G)	2p13.31	14
HTR2C	Receptor 2C de 5-hidroxitriptamina (serotonina)	Xq24	10
IL6	Interleucina-6 (interferon, beta 2)	7p21	6
INS	Insulina	11p15.5	7
LDLR	Receptor de lipoproteína de baixa densidade (hipercolesterolemia familiar)	19p13.2	5
LEP	Leptina	7q31.3	10
LEPR	Receptor de Leptina	1p31	16
LIPE	Lipase, hormônio-sensitiva	19q13.2	5
MC4R	Receptor 4 de Melanocortina	18q22	8
NR3C1	Receptor Nuclear 1 da subfamília 3, grupo C (receptor glicocorticóide)	5q31	10
PLIN	Perlipina	15q26	5
PPARG	Receptor gama ativado de peroxisoma ploriferativa	3p25	30
RETN	Resistina	19p13.2	5
TNF	Fator de necrose tumoral (membro 2 da superfamília TNF)	6p21.3	9
UCP1	Proteína desacopladora 1 (mitocondrial, transportador de prótons)	4q28-q31	10
UCP2	Proteína desacopladora 2 (mitocondrial, transportador de prótons)	11q13.3	11
UCP3	Proteína desacopladora 3 (mitocondrial, transportador de prótons)	22q13	12

Adaptada de Walley *et al.* (2006) e <http://obesitygene.pbrc.edu/>

### **I.2.1.1 - Deficiencia de Leptina ou do Receptor de Leptina**

A leptina é um hormônio de saciedade, secretado pelo tecido adiposo na corrente sanguínea, que sinaliza no hipotálamo a quantidade de gordura depositada. Níveis aumentados de leptina são registrados pelo receptor de leptina. O sinal é então encaminhado para o receptor 4 de melanocortina (*MC4R*). O hormônio produzido pelo gene pro-*opiomelanocortina* (*POMC*) induz o efeito de saciedade via *MC4R*. Os estudos mostraram que mutações em qualquer um dos genes desse sistema podem ser responsáveis pelo desenvolvimento da obesidade (Farooqi *et al.*, 2008). Esta via interage com outros centros cerebrais para coordenar o apetite e modular sinais para a periferia, regulando o metabolismo e o gasto energético. Níveis reduzidos de leptina enviam um sinal de privação nutricional, iniciando uma resposta adaptativa para conservar energia, manifestada pelo aumento de ingestão de alimentos, diminuição do gasto de energia e distúrbios endócrinos (Flier, 1998).

Dentre os pacientes com obesidade prematura grave e hiperfagia de famílias consangüíneas, a prevalência de mutações em *LEP* é de 1% e em *LEPR* 2%-3%. Em 1997, Montague *et al.*, relataram dois primos gravemente obesos, de uma família consangüínea de origem paquistanesa, que eram homozigotos para uma mutação no gene *LEP*, que resultava em uma proteína truncada, que não era secretada. A primeira mutação no gene *LEPR* foi relatada em 1998, em três adultos de uma família consangüínea de origem Algeriana, resultando em um receptor de leptina

mutante com falta de domínios intracelulares e de transmembrana, o que resultava em níveis muito elevados de leptina (Clement *et al.*, 1998).

Os fenótipos associados à deficiência de leptina ou de receptor de leptina são similares. Os portadores apresentam peso normal ao nascimento, porém nos primeiros meses de vida ocorre um rápido ganho de peso, levando à obesidade grave. A porcentagem de gordura corpórea é de aproximadamente 58% para portadores de mutação em *LEP* e 52% para a mutação em *LEPR*, enquanto que o normal é entre 15% e 25%. Todos os portadores apresentam níveis de insulina desregulados e alguns desenvolvem diabetes tipo 2 na terceira ou quarta década de vida (Farooqui *et al.*, 2007).

Apesar da deficiência de leptina ser rara, a doença é inteiramente tratável com injeções subcutâneas diárias de leptina humana recombinante, com efeitos benéficos contra a hiperfagia e o acúmulo de gordura corporal (Licinio *et al.*, 2004).

#### **I.2.1.2 - Deficiência de pro-opiomelanocortina**

O gene codificador de pro-opiomelanocortina, *POMC*, foi um dos primeiros genes do genoma humano a ser clonado há mais de vinte anos atrás (Takeuchi *et al.*, 1999). Por muito tempo se soube que neurônios do hipotálamo estavam envolvidos na regulação do peso corpóreo, a partir da observação que tumores nesta região, assim como lesões em modelos animais, resultavam em obesidade (Elmquist *et al.*, 1999). Observou-se então que a expressão do gene *POMC* aumentava nestes neurônios,

quando se administrava a leptina (Fan *et al.*, 1997). Ao mesmo tempo, o papel principal do receptor 4 de melanocortina, relacionado com a manutenção do peso corpóreo, foi descoberto (Huszar *et al.*, 1997). Baseado nesses conhecimentos e de vários estudos realizados em varias espécies, foi descrita a via que liga a leptina, o receptor de leptina, a pro-opiomelanocortina e finalmente o estímulo do receptor 4 de melanocortina.

Os portadores da deficiência de pro-opiomelanocortina apresentam insuficiência adrenal causando deficiência de corticotropina, levando ao hipocortisolismo. Os primeiros estudos procurando mutações no gene *POMC* foram realizados devido à insuficiência adrenal, que pode ser letal devida a hipoglicemia, ocorrendo principalmente em infecções graves ou falha hepática, durante a vida neonatal. A administração de hidrocortisona via oral reverte os sintomas, portanto pacientes com deficiência de corticotropina podem viver normalmente (Nussey *et al.*, 1993). Ao observarem modelos animais com obesidade nos estudos da via leptina-melanocortina, da qual a pro-opiomelanocortina faz parte, começou-se a procurar mutações em *POMC* em um grupo de crianças que apresentavam obesidade, hipocortisolismo e hipopigmentação na pele e nos cabelos. Foram encontradas mutações que inativam o gene *POMC* em seis crianças de famílias diferentes com estas características (Krude *et al.*, 1998, 2003; Farooqui *et al.*, 2006). Estas crianças são homozigotas ou heterozigotas compostas para as mutações, o que leva a perda total de funcionamento do gene *POMC*. Os genitores são heterozigotos, com níveis

normais de cortisol, evidenciando o padrão de herança recessivo destas mutações.

#### **I.2.1.3 - Deficiência do receptor 4 de melanocortina humana**

Os receptores 3 e 4 de melanocortina são altamente expressos no sistema nervoso central e tem um papel importante no controle de ingestão de alimentos e equilíbrio energético. Em 1998, mutações heterozigotas em *MC4R* foram identificadas em humanos, as quais foram associadas à obesidade de herança dominante (Vaisse *et al.*, 1998; Yeo *et al.*, 1998). Desde então, mutações heterozigotas em *MC4R* encontradas em pessoas obesas de todas as etnias têm sido relatadas e representam a causa conhecida mais comum de obesidade monogênica em humanos (Alharbi *et al.*, 2007).

Enquanto a maioria dos estudos encontrou uma penetrância de 100% em portadores heterozigotos com obesidade prematura, outros descreveram portadores da mutação que não eram obesos. Outros estudos realizados em varias famílias com indivíduos homozigotos para a mutação em *MC4R* relataram que os indivíduos homozigotos eram mais obesos que os heterozigotos e coincidentemente nessas famílias havia indivíduos portadores heterozigotos da mutação que não eram obesos. Levando em conta todas estas observações, codominância com variação de expressividade e penetrância, seria o modo de herança mais apropriado para a deficiência do receptor 4 de melanocortina (Farooqui *et al.*, 2003).

Além do aumento de gordura corporal, os portadores desta deficiência também apresentam aumento da massa magra, o que não é observado nas outras formas monogênicas de obesidade. As crianças portadoras apresentam crescimento linear aumentado, assim como hiperinsulinemia precoce (Farooqui *et al.*, 2000). A deficiência do receptor 4 de melanocortina também causa pressão arterial baixa (Ni *et al.*, 2006). Os portadores da deficiência apresentam hiperfagia, mas não tão grave como a observada na deficiência de leptina. Uma característica notável desta deficiência é que alguns sinais fenotípicos são amenizados com o tempo. Adultos portadores relatam sentir menos fome e são menos hiperinsulinêmicos (Farooqui *et al.*, 2003).

Apesar de se crer que as formas comuns de obesidade são causadas pela interação do meio ambiente com um pequeno número de genes, cada um com um impacto limitado, estes modelos de obesidade citados acima têm sido cruciais para a determinação dos mecanismos de regulação do equilíbrio de energia.

### **I.3 - Obesidade Sindrômica**

Outro grupo de casos de obesidade pode ser distinguido pela presença de várias anormalidades associadas, as quais incluem o retardamento (RM) na maioria dos casos. Obesidade sindrômica é definida como a obesidade ocorrendo em conjunto com várias características clínicas distintas. Mais de vinte e cinco formas sindrômicas de obesidade já foram

**Tabela 2:** Genes de obesidade monogênica.

<b>Número OMIM</b>	<b>Gene</b>	<b>Localização</b>
600456	<i>NTRK2</i>	9q22.1
601751	<i>GPR24</i>	22q13.3
162150	<i>PCSKI</i>	5q15-q21
176830	<i>POMC</i>	2p23.3
164160	<i>LEP</i>	7q31.3
602034	<i>CRHR2</i>	7614.3
155541	<i>MC4R</i>	18q22
122561	<i>CRHRI</i>	17q12-q22
601007	<i>LEPR</i>	1p31
603128	<i>SIM1</i>	6q16.3-q21
601665	<i>MC3R</i>	20q13.2-q13.3

Adaptada de <http://obesitygene.pbrc.edu/>

identificadas (Chung and Leibel, 2005). Para os clínicos, o diagnóstico destas síndromes é um desafio devido a sobreposição de seus fenótipos, enquanto que para os pesquisadores estas síndromes são uma potencial fonte de esclarecimento das causas das formas comuns de obesidade (Delrue and Michaud, 2004).

Algumas das formas de obesidade sindrômica, nas quais a base genética já foi parcial ou completamente elucidada, estão nas tabelas 3, 4 e 5 e descritas a seguir.

### **I.3.1 - Síndrome de Prader-Willi**

A síndrome de Prader-Willi (PWS) é a forma sindrômica mais comum de obesidade, com incidência estimada entre 1:15.000 e 1:20.000 nascimentos.

A PWS é caracterizada por hipotonia neonatal com dificuldade de sucção, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM), hiperfagia, obesidade, baixa estatura na adolescência, mãos e pés pequenos, hipogonadismo, dificuldade no aprendizado e comportamento obsessivo-compulsivo (Prader *et al.*, 1956; Holm *et al.*, 1993).

PWS e a síndrome de Angelman (AS) foram os primeiros exemplos de doenças relacionadas ao *imprinting* genômico no Homem: enquanto que a PWS é uma síndrome de genes contíguos e resulta da ausência de expressão de genes ativos no cromossomo paterno, a AS resulta da ausência de expressão de um gene, *UBE3A*, que apresenta expressão

exclusivamente materna no cérebro, atuando particularmente nas células de Purkinje, neurônios do hipocampo e células mitrais do bulbo olfatório (Albrecht *et al.*, 1997).

Existem três classes de alterações moleculares que podem originar PWS: aproximadamente 70% dos casos apresentam deleção paterna do segmento 15q11-q13, 20-25% são provenientes de dissomia uniparental do cromossomo 15 (UPD) materna e por volta de 5% apresentam defeito no centro de *imprinting* (IC) do cromossomo 15 paterno.

Comparações entre o fenótipo de pacientes com PWS por deleção e por UPD mostraram que a hipopigmentação é mais freqüente entre os pacientes com deleção, enquanto que o aumento da idade materna e o menor comprimento ao nascimento são mais freqüentes em pacientes com UPD (Cassidy *et al.*, 1997, Gunay-Aygun *et al.*, 1997; Fridman *et al.*, 2000; Varela *et al.*, 2005). Além disso, Boer *et al.* (2002) observaram que pacientes PWS por UPD eram mais susceptíveis a distúrbios psicóticos e Webb *et al.* (2002) relataram maior freqüência no alto limiar para dor e nos distúrbios de sono entre pacientes com UPD, enquanto que menor capacidade de regulação da temperatura corpórea e habilidade em montar quebra-cabeças eram mais freqüentes entre os indivíduos com deleção.

### **I.3.2 - Diagnósticos Diferenciais da Síndrome de Prader-Willi**

Para fazer o diagnóstico diferencial da PWS é necessário considerar as diferentes fases da doença. Na primeira fase, a PWS pode ser

confundida com uma série de afecções que causam a hipotonia neonatal, particularmente os distúrbios neuromusculares, tais como as miopatias congênitas, a atrofia muscular espinal, miastenia neonatal, distrofia muscular congênita grave, síndrome de Charcot-Marie-Tooth e síndrome de Zellweger. Posteriormente, na infância e idade adulta, um número de afecções nas quais retardo mental e do desenvolvimento estão associados com obesidade são incluídas no diagnóstico diferencial. Doenças acompanhadas de RM nas quais a obesidade é ocasional, como por exemplo, a síndrome do X-frágil, podem ser confundidas com a PWS. Nos últimos anos, a ocorrência de deleções nas regiões cromossômicas 6q16.2 (Gilhuis *et al.*, 2000; Faivre *et al.*, 2002; Varela., 2006), 9q34 (Cormier-Daire *et al.*, 2003) e 1p36 (D'angelo *et al.*, 2006) que caracterizam síndromes, têm se revelado importantes no diagnóstico diferencial da PWS.

### **I.3.2.1 - Síndrome de deleção terminal 1p36**

As deleções cromossômicas distais 1p36 são resultantes de deleções terminais e intersticiais, que apresentam variações no tamanho genômico perdido e diferentes pontos de quebra (Wu *et al.*, 1999) e a gravidade do fenótipo está associada com a extensão das deleções (Shapira *et al.*, 1997). A sua prevalência está estimada em 1 para 5000 recém nascidos, tornando-a a deleção terminal mais comum (Shaffer *et al.*, 2001).

Esta deleção está associada a hipotonia e atraso do DNPM, anomalias do crescimento (atraso, microcefalia e obesidade), dismorfismos craniofaciais e malformações congênitas (malformações cardíacas menores, cardiomiopatia e dilatação do ventrículo cerebral) (Slavotinek *et al.*, 1999).

A similaridade fenotípica entre pacientes com deleções 1p36 e pacientes com a síndrome de Prader-Willi foi pela primeira vez mencionada por Wargowski *et al.*, 1991 e em seguida por Keppler-Noreuil *et al.*, (1995), que descreveram pacientes com a deleção 1p terminal que apresentavam problemas de alimentação na infância com pouco ganho de peso, mas que subsequentemente desenvolveram obesidade e/ou macrossomia, semelhante aos pacientes com PWS. Outros autores também descreveram pacientes com a deleção 1p36 e um fenótipo semelhante ao da síndrome de Prader-Willi (Shapira *et al.*, 1997; Rio *et al.*, 2002, D'Angelo *et al.*, 2006), bem como um caso de mosaicismo para esta deleção com quadro clínico da PWS (Eugster *et al.*, 1997). Em um estudo realizado com pacientes com a deleção 1p36 e fenótipo Prader-Willi-like, D'Angelo *et al.* (2010) sugeriram uma região em 1p36 para obesidade e hiperfagia, compreendida entre 2.0-3.0 Mb do telômero de 1p, onde estão localizados os genes *PRKCZ*, que está envolvido com a via sinalizadora de insulina, e, o gene *PLCH2*, que tem função nos processos metabólicos de lipídios.

### **I.3.2.2 - Haploinsuficiência de *SIM1* e deleção da região cromossômica 6q16.2**

Oito pacientes com fenótipo semelhante ao da síndrome de Prader-Willi foram descritos apresentando deleções intersticiais no braço longo do cromossomo 6 (Turleau *et al.*, 1988; Stein *et al.*, 1996; Villa *et al.*, 1995; Gilhuis *et al.*, 2000; Faivre *et al.*, 2002; Varela *et al.*, 2006; Klein *et al.*, 2007; Wang *et al.*, 2008). Esses pacientes apresentaram basicamente hipotonia (7/8), problemas de alimentação na infância (4/6), obesidade (7/8), atraso grave do DNPM (8/8), hiperfagia (4/6) e distúrbios de comportamento (3/6). Todos apresentaram alguma malformação craniofacial e problemas oftalmológicos, baixa implantação das orelhas (5/8) e poucos apresentaram problemas cardíacos (2/8).

A região cromossômica 6q16.2 contém o gene *SIM1* que codifica o fator de transcrição bHLH-PAS. Várias observações sugerem que a haploinsuficiência de *SIM1* contribui na obesidade presente em crianças que apresentaram deleção intersticial em 6q16.2. Inclusive, uma criança com uma translocação equilibrada que interrompeu o gene *SIM1* apresentou obesidade grave associada a alta estatura (Holder *et al.*, 2000). Avaliações metabólicas não revelaram diminuição no gasto de energia, porém, ela apresentava hiperfagia. Verificou-se também que *SIM1* é expresso em uma região discreta do hipotálamo que está envolvida com controle do consumo de alimentos (Micheud *et al.*, 2001).

### **I.3.2.3 - Deleção terminal 9q34**

Cormier-Daire *et al.* (2003) descreveram dois pacientes com deleção terminal de 9q34 portadores de atraso do DNPM, RM, obesidade, braquicefalia, prognatismo, criotorquidia, distúrbios de sono e de comportamento. A partir da descrição destes casos, essa deleção passou a ser considerada como hipótese diagnóstica para casos de obesidade e RM sem causa esclarecida. Pelo menos 20 genes estão localizados na região deletada. Dos outros treze pacientes descritos com deleção terminal de 9q34, apenas dois apresentaram obesidade, apesar de que três deles morreram recém-nascidos devido a problemas cardíacos congênitos (Goldstone and Beales, 2008).

### **I.3.3 - Síndrome de Bardet-Biedl**

A síndrome de Bardet-Biedl (BBS) tem incidência estimada em 1:100.000 nascimentos, caracterizada por obesidade acompanhada por várias complicações metabólicas, RM, atraso do DNPM, hipogenitalismo, distrofia retiniana, polidactilia, problemas renais, fibrose hepática, diabetes e hipertensão (Barness *et al.*, 2007).

BBS é uma síndrome geneticamente heterogênea, causada por mutações em pelo menos doze *loci* genéticos já mapeados até o momento: *BBS1* em 11q13 (Mykytyn *et al.*, 2002), *BBS2* em 16q21 (Nishimura *et al.*, 2001), *BBS3* em 3q11 (Fan *et al.*, 2004), *BBS4* em 15q22 (Mykytyn *et al.*,

2001), *BBS5* em 2q31 (Li *et al.*, 2004), *BBS6* em 20p12 (Katsanis *et al.*, 2000), *BBS7* em 4q27 (Badano *et al.*, 2003a), *BBS8* em 14q32 (Ansley *et al.*, 2003), *BBS9* em 7p14 (Nishimura *et al.*, 2005), *BBS10* em 12q21 (Stoetzel *et al.*, 2006), *BBS11* em 9q31 (Chiang *et al.*, 2006) e *BBS12* em 4q27 (Stoetzel *et al.*, 2007), o que ocasiona uma grande variabilidade clínica, dificultando a correlação genótipo-fenótipo. Algumas observações foram documentadas, como por exemplo, os portadores de *BBS1* são mais altos que seus pais comparados aos portadores de *BBS2* e *BBS4* (Farooqi e O’Rahilly, 2005). Provavelmente mais genes serão identificados, pois apenas 70% dos portadores da síndrome de Bardet-Biedl apresentam mutações nos genes já descritos.

A BBS sempre foi considerada uma doença de herança autossômica recessiva, porém um estudo realizado em 2001, por Katsanis *et al.*, mostrou que ela também pode ser herdada de uma forma mais complexa, a herança trialélica. O estudo investigou os genes *BBS2* e *BBS6* em 163 famílias, e em quatro delas foram encontrados portadores que apresentavam três mutações, duas em um gene *BBS*, conforme o esperado, e mais uma mutação em outro gene *BBS*. Mutações nos genes relacionados a BBS são muito raras na população, e a terceira mutação não foi considerada condicional para o aparecimento da síndrome, porém pode ser necessária para a manifestação da doença em alguns casos, como em uma das famílias, onde dois filhos do casal apresentaram as duas mutações no gene *BBS2*, o que era o esperado. Porém, um dos filhos não manifestava a doença, até que se descobriu que o filho afetado tinha

uma terceira mutação em outro gene, o *BBS6*, que o irmão não apresentava. O triallelismo é relativamente raro, ocorrendo em talvez 10% dos casos. Depois da descoberta deste tipo de herança em 2001 muitos outros estudos foram realizados, e foram encontrados vários outros casos. Em 2003(b), Badano *et al.*, encontraram uma família com duas filhas afetadas que apresentavam as duas mutações em *BBS1*, como esperado e uma delas também apresentava uma terceira mutação em *BBS6* e todas as características eram mais graves nesta paciente do que em sua irmã, o que sugeriu que a terceira mutação possa estar interferindo na gravidade do fenótipo.

#### I.3.4 - Síndrome de Cohen

A síndrome de Cohen é uma doença de herança autossômica recessiva, que foi descrita em 1973 quando Cohen *et al.*, relataram três pacientes com problemas graves de aprendizado, dismorfismos faciais, obesidade, hipotonia, microcefalia, hiperextensibilidade nas juntas e problemas oftalmológicos. Desde então, mais de 200 casos da síndrome de Cohen foram relatados, inclusive um grupo grande de pacientes, com características clínicas iguais aos pacientes originais, na Finlândia, onde a síndrome é muito representada (Norio, 2003).

O gene causador da síndrome de Cohen, chamado de *COH1*, foi descoberto por estudos de ligação feitos em 4 famílias finlandesas e está localizado no segmento cromossômico 8q22 (Tahvanainen *et al.*, 1994).

Desde a descoberta do gene, vários estudos envolvendo pacientes de diversas populações foram publicados (Hennies *et al.*, 2004; Kolehmainen *et al.*, 2004; Mochida *et al.*, 2004; Falk *et al.*, 2004). Estes estudos demonstraram uma grande variabilidade fenotípica em pacientes com diferentes mutações em *COH1*, o que não ocorre na população finlandesa portadora da síndrome de Cohen que é geneticamente homogênea. Já foram descritas mais de 70 mutações em *COH1* associadas a síndrome de Cohen, o que explica a variabilidade fenotípica encontrada na síndrome (Seifert *et al.*, 2006).

Um grupo de características clínicas essenciais para o diagnóstico da síndrome de Cohen, foi proposto por Kivistie-Kallio e Norio, em 2001, após o estudo detalhado de 29 pacientes finlandeses, sendo elas: atraso de DNPM, distrofia retiniana e miopia, obesidade, RM, características faciais típicas, microcefalia, hipotonía, mãos estreitas e alongadas, problemas cardíacos e neutropenia. A síndrome de Cohen é considerada um dos diagnósticos diferenciais da síndrome de Bardet-Biedl, devido a características clínicas em comum como distrofia retiniana e obesidade (Beales *et al.*, 1999).

### **I.3.5 - Síndrome de Borjeson-Forssman-Lehmann**

A síndrome de Borjeson-Forssman-Lehmann (BFLS) foi descrita em 1962, em três homens de uma mesma família, que apresentavam retardamento grave, obesidade, hipogenitalismo, baixa estatura, inchaço dos tecidos subcutâneos da face, fissura palpebral estreita e orelhas grandes

(Borjeson *et al.*, 1962). Uma revisão clínica realizada com 25 homens com BFLS, de nove famílias não relacionadas, mostrou que as características clínicas raramente são tão graves quanto as documentadas na família original e que o fenótipo evolui com a idade. As características clínicas essenciais para o diagnóstico de BFLS são: hipotonia, RM, obesidade com ginecomastia, hipogenitalismo, fáceis característico com fissura palpebral estreita e orelhas grandes (Turner *et al.*, 2004).

Quando originalmente descrita em 1962, a causa genética da BLFS era suspeita de ser ligada ao X, devido ao padrão de herança da doença. Este modo de herança foi confirmado em 1989 quando a região crítica da doença foi mapeada em uma grande região do braço longo do cromossomo X (Mathews *et al.*, 1989; Turner *et al.*, 1989). Em 1996 esta localização foi reduzida a uma região de 25 Mb em Xq26-27 (Gedeon *et al.*, 1996), e então ainda mais reduzida a aproximadamente 9 Mb em 2002, contendo 62 genes já identificados, entre eles o *PHF6*, no qual mutações causadoras da doença foram identificadas, inicialmente em sete famílias e dois casos esporádicos de BFLS (Lower *et al.*, 2002). Um total de treze casos familiais e seis esporádicos de BLFS, contendo mutações em *PHF6*, foram relatados até o momento (Lower *et al.*, 2002; Lower *et al.*, 2004; Baumstark *et al.*, 2003; Vallee *et al.*, 2004; Just ando Mucke, 2005).

Por ser uma síndrome ligada ao cromossomo X, a família pode querer saber se outras mulheres, assim como as mães dos meninos afetados, são portadoras de mutações em *PHF6*. Um desvio de inativação do cromossomo X em mulheres de famílias de portadores de BLFS é

considerado sinal de mutação em *PHF6*. Mulheres heterozigotas podem mostrar um fenótipo mais suave e características clínicas variáveis, como retardo mental moderado, obesidade e fáceis característico com orelhas grandes, porém muitas mulheres portadoras não são afetadas (Crawford *et al.*, 2006).

### **I.3.6 - Síndrome de Wilson-Turner**

A síndrome de Wilson-Turner foi descrita por Wilson et al., em 1991, que descreveram uma família com quatorze homens afetados por RM, obesidade, ginecomastia, dificuldades de fala, dedos afilados e pés pequenos. Muitas características são compatíveis com as da síndrome de Borjeson-Forssman-Lehmann, porém nenhum dos pacientes desenvolveu hipermetropia ou catarata na idade adulta e nem apresentavam lóbulo da orelha grande.

Estudos de ligação apontaram o segmento cromossômico Xp21-Xq22 como região crítica responsável pela síndrome de Wilson-Turner (Frezal, 1992).

### **I.3.7 - Síndrome de Ahmad**

Ahmad *et al.* (1999) descreveram uma família com 10 homens afetados que apresentavam RM, obesidade, hipogonadismo, micropênis, ausência de pêlos no corpo, deficiência na fala e força física diminuída.

Estudos de ligação mostraram que o gene responsável por esse quadro está localizado no segmento cromossômico Xp11.3 – Xq23. Esta região se sobrepõe à região crítica da síndrome de Wilson-Turner, localizada em Xp21-Xq22 (Gedeon *et al.*, 1996). Apesar de os pacientes descritos com a síndrome de Ahmad não apresentarem ginecomastia, como os portadores da síndrome de Wilson-Turner, a possibilidade de que um mesmo gene esteja envolvido em ambas as síndromes não pode ser descartada.

### **I.3.8 - Segmento cromossômico Xq28 e o gene MECP2**

Van Esch *et al.* (2005) identificaram, por estudo de array-CGH (*Array Comparative Genomic Hybridization*), uma pequena duplicação em Xq28 em uma grande família com retardo mental grave, em seguida realizaram um estudo em dezessete pacientes com RM e fenótipo semelhante e outras três duplicações foram encontradas. O tamanho das duplicações dos quatro pacientes varia de 0,4 a 0,8 Mb e engloba vários genes, inclusive o gene *MECP2* e o gene relacionado com retardo mental *L1CAM*. O tamanho e local exato da duplicação era diferente em cada um dos quatro pacientes. Uma comparação das características clínicas destes pacientes, com outro paciente anteriormente relatado, sugere que o aumento da dosagem de *MECP2* resulta em RM. Vários estudos (Lugtenberg *et al.*, 2009; Sanlaville *et al.*, 2009) demonstraram que duplicações em *MECP2* ocorrem com freqüência em pacientes do sexo

masculino com retardo mental grave o que justifica em estudo detalhado do gene *MECP2* neste grupo de pacientes.

Kleefstra *et al.* (2002) descreveram um paciente com RM, obesidade e ginecomastia que apresentou uma deleção “de novo” de dois pares de base no gene *MECP2*, que está localizado no segmento cromossômico Xq28. Como algumas destas características são sugestivas da síndrome de Prader-Willi, foi sugerido um estudo de mutações em *MECP2* a fim de detectar alguma mutação em pacientes com características de PWS, mas que não apresentam anomalias no segmento cromossômico 15q11-13.

**Tabela 3:** Algumas síndromes de herança autossômica dominante que contem obesidade como característica clínica.

Número OMIM	Síndrome	Localização	Gene
100800	Acondroplasia	4p16.3	<i>FGFR3</i>
103580	Osteodistrofia hereditária de Albright	20q13.2-q13.3	<i>GNAS</i>
103581	Osteodistrofia hereditária de Albright 2	15q11-q13.3	<i>AH02*</i>
105830	Síndrome de Angelman com obesidade	15q11-q12	<i>ANCR*</i>
605746	Anisomastia	16q13-q21	<i>ANMA*</i>
600430	Síndrome de braquidactilia e retardo mental	2q37.3 2q35-q37 2q37.3	<i>ATK25</i> <i>GPCI</i> <i>GPR35</i>
665244	Complexo de Carney com doença primária de adrenocortical nodular pigmentado e síndrome de Cushing (CNC2)	2p16	-
160980	Complexo de Carney com doença primária de adrenocortical nodular pigmentado e síndrome de Cushing (CNC1)	17q24.3	<i>PRKARIA</i>
604367	Lipodistrofia parcial familiar, Dunnigan tipo 3	3p25	<i>PPARG</i>
151660	Lipodistrofia parcial familiar, Dunnigan tipo 2	1q23.1	<i>LMNA</i>
147670	Insulin resistance syndromes	19p13.3-p13.2	<i>INSR</i>
139250	Deficiência isolada de hormônio de crescimento	17q22-q24	<i>GHI</i>
131100	Neoplasia endócrina múltipla tipo 1 causando doença de Cushing 11q13	11q13	<i>MEN1</i>
122000	Distrofia polimorfa posterior da córnea (cr 1)	IP34.3 20p11.21	<i>COL8A2</i> <i>VSXI</i>
605020	Distrofia polimorfa posterior da córnea (cr 20)	20p11.21	<i>VSXI</i>

**Tabela 3:** Continuação.

Número OMIM	Síndrome	Localização	Gene
176270	Síndrome de Prader-Willi	15q11.2	<i>IPW</i>
		15q11.2	<i>MKRN3</i>
		15q11.2	<i>PWCRI</i>
		15q12	<i>SNRPN</i>
		15q11.2	<i>MAGEL2</i>
		15q11.2	<i>NDN</i>
		15q11-q12	<i>GABRG-3</i>
603128	Síndrome de Prader-Willi like (cr 6q)	6q16.3-q21	<i>SIMI</i>
188830	Doença primária de adrenocortical nodular pigmentado	17q24.3	<i>PRKARIA</i>
190160	Síndrome de resistência ao hormônio da tireoide	3p24.1	<i>THRΒ</i>
181450	Síndrome ulnar mamária (Schinzel)	12q24.21	<i>TBX3</i>
194072	Síndrome WAGR com obesidade	11p13	<i>WT1</i>

Adaptada de <http://obesitygene.pbrc.edu/>

**Tabela 4:** Algumas síndromes de herança autossômica recessiva que contem obesidade como característica clínica.

Número OMIM	Síndrome	Localização	Gene
203800	Síndrome de Alström	2p13	<i>ALMS1</i>
209901	Síndrome de Bardet-Biedl tipo 1	11q13.1	<i>BBS1</i>
209900	Síndrome de Bardet -Biedl tipo 2	16q21	<i>BBS2</i>
600151	Síndrome de Bardet-Biedl tipo 3	3q11.2	<i>BBS3</i> ( <i>ARL6</i> )
600374	Síndrome de Bardet-Biedl tipo 4	15q22.3-23	<i>BBS4</i>
603650	Síndrome de Bardet-Biedl tipo 5	2q31	<i>BBS5</i>
209900	Síndrome de Bardet-Biedl tipo 6	20p12	<i>MKKS</i>
607590	Síndrome de Bardet-Biedl tipo 7	4q27	<i>BBS7</i>
608132	Síndrome de Bardet-Biedl tipo 8	14q32.1	<i>BBS8</i> ( <i>TTC8</i> )
607968	Síndrome de Bardet-Biedl tipo 9	7p14	<i>PTH-B1</i> ( <i>BBS9</i> )
60148	Síndrome de Bardet-Biedl tipo 10	12q21.2	<i>BBS10</i>
602290	Síndrome de Bardet-Biedl tipo 11	9q31-q34.1	<i>TRIM32</i>
610683	Síndrome de Bardet-Biedl tipo 12	4q27	<i>BBS12</i>
269700	Lipodistrofia congênita de Berardinelli-Seip tipo 1	9q34.3	<i>AGPAT2</i>
606158	Lipodistrofia congênita de Berardinelli-Seip tipo 2	11q13	<i>BSCL2</i>
212065	Glicoproteína carboidrato-deficiente Tipo 1a	16p.13.2	<i>PMM2</i>
201000	Síndrome de Carpenter	6p11	<i>RAB23</i>
216550	Síndrome de Cohen	8q22.2	<i>COH1</i>
601538	Deficiência de hormônio pituitário combinado	5q35.3	<i>PROP1</i>
227810	Síndrome de Fanconi-Bickel	3q26.31	<i>SLC2A2</i>
139191	Deficiência isolada de hormônio de crescimento	7p14	<i>GHRHR</i>

Adaptada de <http://obesitygene.pbrc.edu/>

**Tabela 5:** Algumas síndromes de herança ligada ao cromossomo X que contém obesidade como característica clínica.

Número OMIM	Síndrome	Localização	Gene
301900	Síndrome de Börjeson-Forssmann-Lehmann	Xq26.3	<i>PHF6</i>
303110	Coroideremia com surdez	Xq21.2	<i>CHM</i>
		Xq21.1	<i>DFN3</i>
309550	Síndrome do X frágil com o fenótipo Prader-Willi-like	Xq28	<i>FMR1</i>
300148	Síndrome de MEHMO	Xp22.13-p21.1	<i>MEHMO</i>
300218	Retardo mental ligado ao X sindrômico tipo 7	Xp11.3-q22.1	<i>MRXS7</i>
300458	Retardo mental ligado ao X sindrômico tipo 16	Xq28	<i>MECP2</i>
300238	Retardo mental ligado ao X sindrômico tipo 11	Xq26-q27	<i>MRXS11</i>
176270	Síndrome de Prader-Willi-like ligada ao X	Xq23-q25	<i>PWLSX</i>
312870	Simpson-Golabi-Behmel tipo 1	Xq26.2	<i>GPC3</i>
		Xq26.1	<i>GPC4</i>
300209	Simpson-Golabi-Behmel tipo 2	Xp22	<i>SGBS2</i>
309585	Síndrome de Wilson-Turner	Xq21.2-q22	<i>WTS</i>

Adaptada de <http://obesitygene.pbrc.edu/>

## **VI – Conclusões**

- O estudo das regiões subteloméricas em 141 pacientes que apresentavam obesidade e/ou hiperfagia, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e/ou dificuldades de aprendizado e distúrbios de comportamento, pela técnica de MLPA (“multiplex ligation-dependent probe amplification”), detectou 4 alterações, duas deleções no braço curto do cromossomo 1, uma deleção no braço curto do cromossomo 2 e uma deleção no braço curto do cromossomo 3 e duplicação no braço longo do cromossomo 11, o que corresponde a 3% da amostra estudada.
- Dezenove pacientes com retardo mental, obesidade e outro pequeno sinal ao exame físico que sugerisse alteração cromossômica, tais como: orelhas de baixa implantação, clinodactilia de 5º dedo das mãos, fosseta pré-auricular bilateral, mamilos invertidos, microcefalia e implantação anormal dos artelhos foram estudados pela técnica de SNP-array (“The GeneChip® Mapping 100K Set”, Affymetrix), e 6 apresentaram alterações, o que corresponde a 31,5% da amostra estudada. Foram encontradas uma deleção intersticial no braço longo do cromossomo 6, duas deleções intersticiais no braço longo do cromossomo 12 (gêmeas), uma deleção intersticial no braço curto do cromossomo X, uma duplicação intersticial no braço longo do

cromossomo 14 e uma duplicação intersticial no braço longo do cromossomo X.

- O estudo das regiões relacionadas com RM ligado ao X em pacientes do sexo masculino com obesidade, retardamento mental e distúrbio de comportamento, pela técnica de MLPA, não foi eficaz, pois nenhuma alteração foi detectada.
- Apesar de mais trabalhosa e de ter um custo muito elevado, por enquanto em relação ao MLPA, a técnica de SNP- array se revelou mais eficaz na detecção de variação no numero de cópias em pacientes com obesidade e/ou hiperfagia, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e/ou dificuldades de aprendizado e distúrbios de comportamento.
- Dentre as dez alterações encontradas nos pacientes estudados estão duas síndromes relacionadas com obesidade já descritas, a monossomia 1p36 e a monossomia 6q16, que são diagnósticos diferenciais da PWS.
- Nos segmentos alterados foram localizados vários genes relacionados à obesidade: *DRD2*, *MCHR2*, *PLCH2*, *PRKCZ*, *RAB21*, *RAB2B*, *RAB39*, *TPO* e *SIM1*.
- Três genes da família *RAB* (*21;2B;39*) foram localizados em segmentos cromossômicos alterados. O gene *RAB23* foi associado à obesidade na síndrome de Carpenter e provavelmente os três genes da família também estão envolvidos com a obesidade de nossos pacientes.

- O diagnóstico de pacientes com obesidade sindrômica é realmente um desafio, pois há sobreposição de fenótipos dificultando o diagnóstico diferencial.
- Onze genitores foram analisados por MLPA, SNP-Array e/ou cariótipo e rearranjos cromossônicos não foram identificados. Na presença dos cromossomos parentais normais o risco de recorrência é considerado desprezível.

## VII - Resumo

Obesidade sindrômica é definida como a obesidade ocorrendo em conjunto com várias características clínicas distintas, associadas a retardamento. A forma sindrômica mais freqüente é a síndrome de Prader-Willi (PWS) caracterizada por hipotonia, dificuldade de sucção no período neonatal, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM), hiperfagia, obesidade, baixa estatura na adolescência, mãos e pés pequenos, hipogonadismo, dificuldade de aprendizado e distúrbios de comportamento. Estudamos 141 pacientes com obesidade e/ou hiperfagia, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e/ou dificuldades de aprendizado e distúrbios de comportamento, pela técnica de MLPA (“multiplex ligation-dependent probe amplification”) assim como 19 pacientes que apresentavam além de atraso do DNPM e/ou dificuldade de aprendizado, distúrbios de comportamento, obesidade e/ou hiperfagia, outro sinal ao exame físico que sugerisse alteração cromossômica, pela técnica de SNP-array (“The GeneChip® Mapping 100K Set”, Affymetrix), com o objetivo de identificar genes e/ou segmentos cromossômicos envolvidos com obesidade sindrômica. Essas técnicas detectam deleções e/ ou duplicações do genoma, seja analisando regiões específicas, como a de MLPA, seja cobrindo praticamente o genoma inteiro (SNP-array). Dez pacientes apresentaram alterações cromossômicas: duas deleções 1p36, uma deleção 2p25.3, uma deleção 3p26.3 e duplicação 11q22.3, uma deleção 6(q16.1-q21), duas deleções 12(q15-q21.1) (irmãs gêmeas), uma

deleção X(p22.13-p22.12), uma duplicação 14q11.2 e uma duplicação X(q26.3). Dentre as alterações encontradas estão duas síndromes relacionadas com obesidade já descritas, a monossomia 1p36 e a monossomia 6q16, que são diagnósticos diferenciais da PWS. Nos segmentos alterados foram localizados vários genes relacionados a obesidade: *DRD2*, *MCHR2*, *PLCH2*, *PRKCZ*, *RAB21*, *RAB2B*, *RAB39*, *TPO* e *SIM1*.

Onze genitores foram analisados por MLPA, SNP-Array e/ou cariótipo e rearranjos cromossômicos não foram identificados. Na presença dos cromossomos parentais normais o risco de recorrência é considerado desprezível.

O diagnóstico de pacientes com obesidade sindrômica é um desafio, pois há sobreposição de fenótipos impossibilitando até agora o diagnóstico diferencial, a não ser o da síndrome de Prader-Willi clinicamente reconhecível, pelo menos, em sua segunda fase. O emprego de técnicas que detectam variações no número de cópias do genoma humano amplia a possibilidade de reconhecimento de novas síndromes e a descrição do espectro da variabilidade fenotípica de síndromes conhecidas. Estas síndromes são uma potencial fonte de esclarecimento das causas das formas comuns de obesidade.

## **VIII – Abstract**

Syndromic obesity is defined as obesity occurring in association with several distinct clinical features and mental retardation (MR). Prader-Willi syndrome (PWS) is the most frequent syndromic form of obesity and is characterized by hypotonia, poor sucking in the neonatal period, developmental delay, hyperphagia, obesity, short stature in adolescence, small hands and feet, hypogonadism, learning disabilities and behavior disturbances. Herein, we studied 141 patients with obesity and/or hyperphagia, psychomotor developmental delay and/or learning disabilities and behavior disturbances with the technique of MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification), and 19 patients by SNP-array technique ("The GeneChip ® Mapping 100K Set, Affymetrix) to identify copy number variations. By using both techniques we detected deletions or duplications of the genome in ten patients: two deletions at 1p36, two deletions at 12q15–q21.1 (twins), a deletion of chromosomes 2p25.3, 6q16.1-q21, and Xp22.13-p22.12, a duplication of chromosomes 14q11.2 and Xq26.3, and an unbalanced translocation between chromosomes 3p26.3 and 11q22.3. Monosomy 1p36 and monosomy 6q16 are well-known syndromes and had already been related with obesity. Both syndromes are considered as differential diagnosis of PWS. Several genes related to obesity are mapped in the altered chromosome segments: *DRD2*, *MCHR2*, *PLCH2*, *PRKCZ*, *RAB21*, *RAB2B*, *RAB39*, *TPO* and *SIM1*.

Eleven parents were studied by MLPA, SNP array, and / or karyotype analyses, and chromosomal rearrangements were not identified. Therefore, we consider these rearrangements to be causative of the patients' phenotype.

The diagnosis of patients with syndromic obesity is a challenge due to the overlapping of the phenotypes, except for Prader-Willi syndrome that is a clinically recognizable syndrome, mainly in its second phase. The use of techniques that detect copy number variations of the human genome will increase the recognition of new syndromes and also the description of the spectrum of phenotypic variability of known syndromes. These syndromes are a potential source for the understanding of the etiology of the common forms of obesity.

## **X.1 - Referências Eletrônicas**

Ensembl Genome Browser:

<http://www.ensembl.org>

GenBank:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>

GeneCards:

<http://www.genecards.org/index.shtml>

Obesity Genemap Database:

<http://www.obesitygene.pbrc.edu>

Online Mendelian Inheritance in Man:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>

UCSC Genome Browser:

<http://genome.ucsc.edu/index.html>

## X.2 - Referências Bibliográficas

ISCN (2009): An International system for human cytogenetics nomenclature (2009). **Cytogenet Genome Res**

Ahmad W, De Fusco M, ul Haque MF, Aridon P, Sarno T, Sohail M, ul Haque S, Ahmad M, Ballabio A, Franco B, Casari G. Linkage mapping of a new syndromic form of X-linked mental retardation, MRXS7, associated with obesity. **Eur J Hum Genet** 7: 828-32, 1999.

Albrecht U, Sutcliffe JS, Cattanach BM, Beechey CV, Armstrong D, Eichele G, Beaudet *al.* Imprinted expression of the murine Angelman syndrome gene, Ube3a, in hippocampal and Purkinje neurons. **Nat Genet** 17: 75-78, 1997.

Alharbi KK, Spanakis E, Tan K, Smith MJ, Aldahmesh MA, O'Dell SD, Sayer AA, Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G, O'Rahilly S, Farooqi S, Cooper C, Phillips DI, Day IN. Prevalence and functionality of paucimorphic and private MC4R mutations in a large, unselected European British population, scanned by meltMADGE. **Hum Mutat.** Mar;28(3):294-302, 2007.

Ansley SJ, Badano JL, Blacque OE, Hill J, Hoskins BE, Leitch CC, Kim JC, Ross AJ, Eichers ER, Teslovich TM, Mah AK, Johnsen RC, Cavender JC, Lewis RA, Leroux MR, Beales PL, Katsanis N. Basal body dysfunction is a likely cause of pleiotropic Bardet-Biedl syndrome. **Nature.** Oct 9;425(6958):628-33, 2003.

Archer HL, Evans J, Edwards S, Colley J, Newbury-Ecob R, O'Callaghan F, Huyton M, O'Regan M, Tolmie J, Sampson J, Clarke A, Osborne J. CDKL5 mutations cause infantile spasms, early onset seizures, and severe mental retardation in female patients. **J Med Genet.** 43(9):729-34, 2006.

Badano JL, Ansley SJ, Leitch CC, Lewis RA, Lupski JR, Katsanis N. Identification of a novel Bardet-Biedl syndrome protein, BBS7, that shares structural features with BBS1 and BBS2. **Am J Hum Genet.** Mar;72(3):650-8, 2003a.

Badano JL, Kim JC, Hoskins BE, Lewis RA, Ansley SJ, Cutler DJ, Castellan C, Beales PL, Leroux MR, Katsanis N. Heterozygous

mutations in BBS1, BBS2 and BBS6 have a potential epistatic effect on Bardet-Biedl patients with two mutations at a second BBS locus. **Hum Mol Genet.** Jul 15;12(14):1651-9, 2003b.

Barness LA, Opitz JM, Gilbert-Barness E. Obesity: genetic, molecular, and environmental aspects. **Am J Med Genet A.** Dec 15;143(24):3016-34, 2007.

Baumstark A, Lower KM, Sinkus A, Andriuskeviciute I, Jurkeniene L, Gécz J, Just W. Novel PHF6 mutation p.D333del causes Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome. **J Med Genet.** Apr;40(4):e50, 2003.

Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, Parker D, Flinter FA. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. **J Med Genet.** Jun;36(6):437-46, 1999.

Bienvenu T, des Portes V, Saint Martin A, McDonell N, Billuart P, Carrie A, Vinet M-C, Couvert P, Toniolo D, Ropers H-H, Moraine C, van Bokhoven H, Fryns J-P, Kahn A, Beldjord C, Chelly J. Non-specific X-linked semidominant mental retardation by mutations in a Rab GDP-dissociation inhibitor. **Hum Molec Genet** 7: 1311-1315, 1998.

Bittel DC, Kibiryeva N, Dasouki M, Knoll JHM, Butler MG. A 9-year-old male with a duplication of chromosome 3p25.3p26.2: Clinical report and gene expression analysis. **Am J Med Genet A.** Mar 15;140(6):573-9, 2006.

Boer H, Holland A, Whittington J, Butler J, Webb T, Clarke D. Psychotic illness in people with Prader-Willi syndrome due to chromosome 15 maternal uniparental disomy. **Lancet** 359: 135-137, 2002.

Borjeson M, Forssman H, Lehmann O. An X-linked, recessively inherited syndrome characterized by grave mental deficiency, epilepsy, and endocrine disorder. **Acta Med Scand.** Jan;171:13-21, 1962.

Bouchard C, Tremblay A, Despres JP, Nadeau A, Lupien PJ, Theriault G, Dussault J, Moorjani S, Pinault S, Fournier G. The response to long-term overfeeding in identical twins. **N Engl J Med** 322:1477-1482, 1990.

Bouchard C, Tremblay A, Després JP, Thériault G, Nadeau A, Lupien PJ, Moorjani S, Prudhomme D, Fournier G. The response to exercise with constant energy intake in identical twins. **Obes Res.** Sep;2(5):400-10, 1994.

Brady AF, Elsawi MM, Jamieson CR, Marks K, Jeffery S, Patton MA. Clinical and molecular findings in a patient with a deletion of the long arm of chromosome 12. **J Med Genet** 36: 939-941, 1999.

Bruch H. Psychological aspects of overeating and obesity. **Psychosomatics.** 1964 Sep-Oct;5:269-74.

Bruno DL, Ganesamoorthy D, Schoumans J, Bankier A, Coman D, Delatycki M, Gardner MR, Hunter M, James PA, Kannu P, McGillivray G, Pachter N, Peters H, Rieubland C, Savarirayan R, Scheffer IE, Sheffield L, Tan T, White SM, Yeung A, Bowman Z, Ngo C, Choy K, Cacheux V, Wong L, Amor D, Slater HR. Detection of Cryptic Pathogenic Copy Number Variations and Constitutional Loss of Heterozygosity using High Resolution SNP Microarray Analysis in 117 Patients Referred for Cytogenetic Analysis and Impact on Clinical Practice. **J. Med. Genet.** Feb;46(2):123-31, 2009.

Cargile CB, Goh DL, Goodman BK, Chen XN, Korenberg JR, Semenza GL, Thomas GH. Molecular cytogenetic characterization of a subtle interstitial del(3)(p25.3p26.2) in a patient with deletion 3p syndrome. **Am J Med Genet.** 109(2):133-8, 2002.

Cassidy SB, Forsythe M, Heeger S, Nicholls RD, Schork N, Benn P, Schwartz S. Comparison of phenotype between patients with Prader-Willi syndrome due to deletion 15q and uniparental disomy 15. **Am J Med Genet.** 68: 433-440, 1997.

Chiang AP, Beck JS, Yen HJ, Tayeh MK, Scheetz TE, Swiderski RE, Nishimura DY, Braun TA, Kim KY, Huang J, Elbedour K, Carmi R, Slusarski DC, Casavant TL, Stone EM, Sheffield VC. Homozygosity mapping with SNP arrays identifies TRIM32, an E3 ubiquitin ligase, as a Bardet-Biedl syndrome gene (BBS11). **Proc Natl Acad Sci USA.** Apr 18;103(16):6287-92, 2006.

Chung WK, Leibel RL. Molecular physiology of syndromic obesities in humans. **Trends Endocrinol Metab.** Aug;16(6):267-72, 2005.

Clément K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gourmelen M, Dina C, Chambaz J, Lacorte JM, Basdevant A, Bougnères P, Lebouc Y, Froguel P, Guy-Grand B. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. **Nature**. Mar 26;392(6674):398-401, 1998.

Cohen MM Jr, Hall BD, Smith DW, Graham CB, Lampert KJ. A new syndrome with hypotonia, obesity, mental deficiency, and facial, oral, ocular, and limb anomalies. **J Pediatr**. Aug;83(2):280-4, 1973.

Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. **BMJ**. May 6;320(7244):1240-3, 2000.

Cormier-Daire V, Molinari F, Rio M, Raoul O, de Blois M-C, 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** 40: 300-303, 2003.

Crawford J, Lower KM, Hennekam RC, Van Esch H, Mégarbané A, Lynch SA, Turner G, Gécz J. Mutation screening in Borjeson-Forssman-Lehmann syndrome: identification of a novel de novo PHF6 mutation in a female patient. **J Med Genet**. Mar;43(3):238-43, 2006.

Czako M, Riegel M, Morava E, Bajnoczky K, Kosztolanyi GO, "C" trigonocephaly-like syndrome in a patient with terminal deletion of 2 and partial duplication of 17q. **Am J Med Genet Part A** 131A:310-312, 2004.

D'Adamo P, Gulisano M, Oostra BA, Chelly J, Toniolo D. GDI is responsible for X-linked mental retardation. (Abstract) **Am J Hum Genet** 61 (suppl.): A11 only, 1997.

Dahlman I, Arner P. Obesity and polymorphisms in genes regulating human adipose tissue. **Int J Obes (Lond)**. Nov;31(11):1629-41,2007.

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**, 49(6):451-60, 2006.

D'Angelo CS, Jehee FS, Koiffmann CP. An inherited atypical 1 Mb 22q11.2 deletion within the DGS/VCFS 3 Mb region in a child with obesity and aggressive behavior. **Am J Med Genet Part A** 143A:1928-1932, 2007.

D'Angelo CS, Kohl I, Varela MC, de Castro CI, Kim CA, Bertola DR, Lourenço CM, Koiffmann CP. Extending the phenotype of monosomy 1p36 syndrome and mapping of a critical region for obesity and hyperphagia. **Am J Med Genet A**. Jan;152A(1):102-10, 2010.

Dee SL, Clark AT, Willat LR, Yates JR. A case of ring chromosome 2 with growth retardation, mild dysmorphism, and microdeletion of 2p detected using FISH. **J Med Genet** 38:E32, 2001.

Delrue MA, Michaud JL. Fat chance: genetic syndromes with obesity. **Clin Genet**. Aug;66(2):83-93, 2004.

Diego VP, Göring HH, Cole SA, Almasy L, Dyer TD, Blangero J, Duggirala R, Laston S, Wenger C, Cantu T, Dyke B, North K, Schurr T, Best LG, Devereux RB, Fabsitz RR, Howard BV, MacCluer JW. Fasting insulin and obesity-related phenotypes are linked to chromosome 2p: the Strong Heart Family Study. **Diabetes**. Jun;55(6):1874-8, 2006.

Drewnowski A, Popkin BM. The nutrition transition: new trends in the global diet. **Nutr Rev**. Feb;55(2):31-43, 1997. Review.

Elmquist, JK; Elias CF; Saper CB. From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight. **Neuron**. Vol. 22, 221-232, February, 1999.

Eugster, E. A.; Berry, S. A.; Hirsch, B. Mosaicism for deletion 1p36.33 in a patient with obesity and hiperfagia. **Am J Med Genet** 70: 409-412, 1997.

Faivre L, Cormier-Daire V, Lapierre JM, Colleaux L, Jacquemont S, Genevieve D, Saunier P, Munnich A, Turleau C, Romana S, Prieur M, De Blois MC, Vekemans M. Deletion of the SIM1 gene (6q16.2) in a patient with a Prader-Willi-like phenotype. **J Med Genet** 39:594-596, 2002.

Falk MJ, Feiler HS, Neilson DE, Maxwell K, Lee JV, Segall SK, Robin NH, Wilhelmsen KC, Träskelin AL, Kolehmainen J, Lehesjoki

AE, Wiznitzer M, Warman ML. Cohen syndrome in the Ohio Amish. **Am J Med Genet A.** Jul 1;128A(1):23-8, 2004.

Fan W, Boston BA, Kesterson RA, Hruby VJ, Cone RD. Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome. **Nature.** Jan 9;385(6612):165-8, 1997.

Fan Y, Esmail MA, Ansley SJ, Blacque OE, Boroevich K, Ross AJ, Moore SJ, Badano JL, May-Simera H, Compton DS, Green JS, Lewis RA, van Haelst MM, Parfrey PS, Baillie DL, Beales PL, Katsanis N, Davidson WS, Leroux MR. Mutations in a member of the Ras superfamily of small GTP-binding proteins causes Bardet-Biedl syndrome. **Nat Genet.** Sep;36(9):989-93, 2004.

Farooqi IS, Drop S, Clements A, Keogh JM, Biernacka J, Lowenbein S, Challis BG, O'Rahilly S. Heterozygosity for a POMC-null mutation and increased obesity risk in humans. **Diabetes.** Sep;55(9):2549-53, 2006.

Farooqi IS, O'Rahilly S. Mutations in ligands and receptors of the leptin-melanocortin pathway that lead to obesity. **Nat Clin Pract Endocrinol Metab** 4:569-577, 2008.

Farooqi IS, O'Rahilly S. Monogenic obesity in humans. **Annu Rev Med.** 56:443-58, 2005.

Farooqi IS, Wangensteen T, Collins S, Kimber W, Matarese G, Keogh JM, Lank E, Bottomley B, Lopez-Fernandez J, Ferraz-Amaro I, Dattani MT, Ercan O, Myhre AG, Retterstol L, Stanhope R, Edge JA, McKenzie S, Lessan N, Ghodsi M, De Rosa V, Perna F, Fontana S, Barroso I, Undlien DE, O'Rahilly S. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. **N Engl J Med.** Jan 18;356(3):237-47, 2007.

Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. **N Engl J Med.** Mar 20;348(12):1085-95, 2003.

Farooqi IS, Yeo GS, Keogh JM, Aminian S, Jebb SA, Butler G, Cheetham T, O'Rahilly S. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. **J Clin Invest.** Jul;106(2):271-9, 2000.

Flier JS. Clinical review 94: What's in a name? In search of leptin's physiologic role. **J Clin Endocrinol Metab.** May;83(5):1407-13, 1998. Review.

Flint, J.; Knight, S. The use of telomere probes to investigate submicroscopic rearrangements associated with mental retardation. **Current Opinion** 13: 310-316, 2003.

Frézal J. New X-linked syndrome of mental retardation, gynecomastia, and obesity is linked to DXS255. **Am J Med Genet.** Dec 1;44(6):854-5, 1992.

Fridman C, Varela MC, Kok F, Setian N, Koiffmann CP. Prader-Willi syndrome: Genetic tests and clinical findings. **Genetic Testing** 4: 387-392, 2000.

Frohlich A. Ein Fall von Tumor der Hypophysis cerebri ohne Akromegalie. **Wiener Klinische Rundschau** 15(833-836): 906-908, 1901.

Fyffe S, Neul J, Samaco R, Chao H, Ben-Shachar S, Moretti P, McGill B, Goulding E, Sullivan E, Tecott L. Deletion of Mecp2 in Sim1-Expressing Neurons Reveals a Critical Role for MeCP2 in Feeding Behavior, Aggression, and the Response to Stress. **Neuron** 59(6):947-958, 2008.

Gebbia M, Ferrero GB, Pilia G, Bassi MT, Aylsworth A, Penman-Splitt M, Bird LM, Bamforth JS, Burn J, Schlessinger D, Nelson DL, Casey B. X-linked situs abnormalities result from mutations in ZIC3. **Nat Genet.** Nov;17(3):305-8, 1997.

Gecz J, Baker E, Donnelly A, Ming JE, McDonald-McGinn DM, Spinner NB, Zackai EH, Sutherland GR, Mulley JC. Fibroblast growth factor homologous factor 2 (FHF2): gene structure, expression and mapping to the Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome region in Xq26 delineated by a duplication breakpoint in a BFLS-like patient. **Hum Genet.** Jan;104(1):56-63, 1999.

Gedeon A, Mulley J, Turner G. Gene localisation for Wilson-Turner syndrome (WTS:MIM 309585) **Am J Med Genet** 64: 80-1, 1996.

Gedeon AK, Kozman HM, Robinson H, Pilia G, Schlessinger D, Turner G, Mulley JC. Refinement of the background genetic map of Xq26-q27 and gene localisation for Börjeson-Forssman-Lehmann Syndrome. **Am J Med Genet.** Jul 12;64(1):63-8, 1996.

Gijsbers AC, van Haeringen A, Bosch CA, Hansson K, Verschuren M, Bakker E, Breuning MH, Ruivenkamp CA. A Subtle Familial Translocation t(3;21)(p26.3;q22.3): An Apparently Healthy Boy with a 3p Deletion and 21q Duplication. **Cytogenet Genome Res.** Apr 30, 2010.

Gilhuis HJ, Ravenswaaij CMV, Hamel BJ, Gabreëls FJM. Interstitial 6q deletion with a Prader-Willi-like phenotype: a new case and review of literature. **Eur J Paediatr Neurol** 4: 39-43, 2000.

Gilhuis HJ, van Ravenswaaij CM, Hamel BJ, Gabreels FJ. Interstitial 6q deletion with a Prader-Willi-like phenotype: A new case and review of the literature. **Eur J Paediatr Neurol** 4:39-43, 2000.

Goldstone AP, Beales PL. Genetic obesity syndromes. **Front Horm Res.** ;36:37-60, 2008.

Gropman AL, Elsea SC, Duncan WC Jr, Smith AC. New developments in Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2). **Curr Opin Neurol** 20(2):125-134, 2007.

Gruchy N, Jacquemont ML, Lyonnet S, Labrune P, El Kamel I, Siffroi JP, Portnoï MF. Recurrent inverted duplication of 2p with terminal deletion in a patient with the classical phenotype of trisomy 2p23-pter. **Am J Med Genet A.** Oct 15;143A(20):2417-22, 2007.

Gunay-Aygun M, Heeger S, Schartz S, Cassidy SB. Delayed diagnosis in patients with Prader-Willi syndrome due to Maternal Uniparental Disomy 15. **Am J Med Genet** 71: 106-110, 1997.

Hamel BCJ, Kremer H, Wesby-van Swaay E, van den Helm B, Smits APT, Oostra BA, Ropers HH, Mariman ECM. A gene for nonspecific X-linked

mental retardation (MRX41) is located in the distal segment of Xq28. **Am. J. Med. Genet.** 64: 131-133, 1996.

Hebebrand J, Friedel S, Schäuble N, Geller F, Hinney A. Perspectives: molecular genetic research in human obesity. **Obes Rev** 4:139-146, 2003.

Hebebrand J, Hinney A. Environmental and genetic risk factors in obesity. **Child Adolesc Psychiatr Clin N Am** 18:83-94, 2009.

Hebebrand J. Obesity. In: Martin A, Volkmar FR, Lewis M (eds) Lewis's Child and adolescent psychiatry: a comprehensive textbook. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 602-614, 2007.

Hennies HC, Rauch A, Seifert W, Schumi C, Moser E, Al-Taji E, Tariverdian G, Chrzanowska KH, Krajewska-Walasek M, Rajab A, Giugliani R, Neumann TE, Eckl KM, Karbasiyan M, Reis A, Horn D. Allelic heterogeneity in the COH1 gene explains clinical variability in Cohen syndrome. **Am J Hum Genet.** Jul;75(1):138-45, 2004.

Hinney A, Vogel CI, Hebebrand J. From monogenic to polygenic obesity: recent advances. **Eur Child Adolesc Psychiatry.** Mar;19(3):297-310, 2010.

Holder JL Jr, Butte NF, Zinn AR. Profound obesity associated with a balanced translocation that disrupts the SIM1 gene. **Hum Mol Genet** 9: 101-8, 2000.

Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, Greenberg F. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. **Pediatrics** 91: 398-402, 1993.

Hoo JJ, Shrimpton AE. Distal 3p deletion is not necessarily associated with dysmorphic features or psychomotor delay. **Am J Med Genet A.** 146A(4):538, 2008.

Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, Dunmore JH, Fang Q, Berkemeier LR, Gu W, Kesterson RA, Boston BA, Cone RD, Smith FJ, Campfield LA, Burn P, Lee F. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. **Cell.** Jan 10;88(1):131-41, 1997.

James PA, Oei P, Ng D, Kannu P, Aftimos S. Another case of interstitial del(12) involving the proposed cardio-faciocutaneous candidate region. **Am J Med Genet Part A** 136A: 12–16, 2005.

James RS, Coppin B, Dalton P, Dennis NR, Mitchell C, Sharp AJ, Skuse DH, Thomas NS, Jacobs PA. A study of females with deletions of the short arm of the X chromosome. **Hum Genet** 102:507–516, 1998.

Jenkins D, Seelow D, Jehee FS, Perlyn CA, Alonso LG, Bueno DF, Donnai D, Josifova D, Mathijssen IM, Morton JE, Orstavik KH, Sweeney E, Wall SA, Marsh JL, Nurnberg P, Passos-Bueno MR, Wilkie AO. RAB23 mutations in Carpenter syndrome imply an unexpected role for hedgehog signaling in cranial-suture development and obesity. **Am J Hum Genet.** 80(6):1162-70, 2007.

Just W, Mucke J. Towards a genotype-phenotype correlation in individuals with Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome. Presented at the European Human Genetics Conference, abstract P0631, Prague, Czech Republic, 2005.

Katsanis N, Ansley SJ, Badano JL, Eichers ER, Lewis RA, Hoskins BE, Scambler PJ, Davidson WS, Beales PL, Lupski JR. Triallelic inheritance in Bardet-Biedl syndrome, a Mendelian recessive disorder. **Science.** Sep 21;293(5538):2256-9, 2001.

Katsanis N, Beales PL, Woods MO, Lewis RA, Green JS, Parfrey PS, Ansley SJ, Davidson WS, Lupski JR. Mutations in MKKS cause obesity, retinal dystrophy and renal malformations associated with Bardet-Biedl syndrome. **Nat Genet.** Sep;26(1):67-70, 2000.

Keppler-Noreuil, K. M.; Carroll, A. J.; Finley, W. H.; Rutledge, S. L. Chromosome 1p terminal deletion: report of new findings and confirmation of two characteristic phenotypes. **J. Med. Genet.** 32: 619-622, 1995.

Kivitie-Kallio S, Norio R. Cohen syndrome: essential features, natural history, and heterogeneity. **Am J Med Genet.** Aug 1;102(2):125-35, 2001.

Klaassens M, Scott DA, van Dooren M, Hochstenbach R, Eussen HJ, Cai WW, Galjaard RJ, Wouters C, Poot M, Laudy J, Lee B, Tibboel D, de

Klein A. Congenital diaphragmatic hernia associated with duplication of 11q23-qter. **Am J Med Genet A**. Jul 15;140(14):1580-6, 2006.

Kleefstra T, Yntema HG, Oudakker AR, Romein T, Sistermans E, Nillesen W, van Bokhoven H, de Vries BB, Hamel BC. De novo MECP2 frameshift mutation in a boy with moderate mental retardation, obesity and gynaecomastia. **Clin Genet** 61: 359-62, 2002.

Klein OD, Cotter PD, Moore MW, Zanko A, Gilats M, Epstein CJ, Conte F, Rauen KA. Interstitial deletions of chromosome 6q: Genotype-phenotype correlation utilizing array CGH. **Clin Genet** 71:260-266, 2007.

Klein OD, Cotter PD, Schmidt AM, Bick DP, Tidyman WE, Albertson DG, Pinkel D, Rauen KA. Interstitial deletion of chromosome 12q: Genotype-phenotype correlation of two patients utilizing array comparative genomic hybridization. **Am J Med Genet Part A** 138A:349-354, 2005.

Kolehmainen J, Wilkinson R, Lehesjoki AE, Chandler K, Kivitie-Kallio S, Clayton-Smith J, Träskelin AL, Waris L, Saarinen A, Khan J, Gross-Tsur V, Traboulsi EI, Warburg M, Fryns JP, Norio R, Black GC, Manson FD. Delineation of Cohen syndrome following a large-scale genotype-phenotype screen. **Am J Hum Genet**. Jul;75(1):122-7, 2004.

Kriek M, Knijnenburg J, White SJ, Rosenberg C, den Dunnen JT, van Ommen GJ, Tanke HJ, Breuning MH, Szuhai K. Diagnosis of genetic abnormalities in developmentally delayed patients: a new strategy combining MLPA and array-CGH. **Am J Med Genet A**. Mar 15;143(6):610-4, 2007.

Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Grüters A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. **Nat Genet**. Jun;19(2):155-7, 1998.

Krude H, Biebermann H, Schnabel D, Tansek MZ, Theunissen P, Mullis PE, Grüters A. Obesity due to proopiomelanocortin deficiency: three new cases and treatment trials with thyroid hormone and ACTH4-10. **J Clin Endocrinol Metab**. Oct;88(10):4633-40, 2003.

Lachlan KL, Youings S, Costa T, Jacobs PA, Thomas NS. A clinical and molecular study of 26 females with Xp deletions with special emphasis on inherited deletions. **Hum Genet.** Jan;118(5):640-51, 2006.

Li JB, Gerdes JM, Haycraft CJ, Fan Y, Teslovich TM, May-Simera H, Li H, Blacque OE, Li L, Leitch CC, Lewis RA, Green JS, Parfrey PS, Leroux MR, Davidson WS, Beales PL, Guay-Woodford LM, Yoder BK, Stormo GD, Katsanis N, Dutcher SK. Comparative genomics identifies a flagellar and basal body proteome that includes the BBS5 human disease gene. **Cell.** May 14;117(4):541-52, 2004.

Licinio J, Caglayan S, Ozata M, Yildiz BO, de Miranda PB, O'Kirwan F, Whitby R, Liang L, Cohen P, Bhasin S, Krauss RM, Veldhuis JD, Wagner AJ, DePaoli AM, McCann SM, Wong ML. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults. **Proc Natl Acad Sci U S A.** Mar 30;101(13):4531-6, 2004.

Lower KM, Turner G, Kerr BA, Mathews KD, Shaw MA, Gedeon AK, Schelley S, Hoyme HE, White SM, Delatycki MB, Lampe AK, Clayton-Smith J, Stewart H, van Ravenswaay CM, de Vries BB, Cox B, Grompe M, Ross S, Thomas P, Mulley JC, Gécz J. Mutations in PHF6 are associated with Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome. **Nat Genet.** Dec;32(4):661-5, 2002.

Lower KM, Solders G, Bondeson ML, Nelson J, Brun A, Crawford J, Malm G, Börjeson M, Turner G, Partington M, Gécz J. 1024C> T (R342X) is a recurrent PHF6 mutation also found in the original Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome family. **Eur J Hum Genet.** Oct;12(10):787-9, 2004.

Lugtenberg D, Kleefstra T, Oudakker AR, Nillesen WM, Yntema HG, Tzschach A, Raynaud M, Rating D, Journel H, Chelly J, Goizet C, Lacombe D, Pedespan JM, Echenne B, Tariverdian G, O'Rourke D, King MD, Green A, van Kogelenberg M, Van Esch H, Gécz J, Hamel BC, van Bokhoven H, de Brouwer AP. Structural variation in Xq28: MECP2 duplications in 1% of patients with unexplained XLMR and in 2% of male patients with severe encephalopathy. **Eur J Hum Genet.** Apr;17(4):444-53, 2009.

Malmgren H, Sahlén S, Wide K, Lundvall M, Blennow E. Distal 3p deletion syndrome: detailed molecular cytogenetic and clinical characterization of three small distal deletions and review. **J. Med. Genet.** 143A: 2143-2149, 2007.

Mathews KD, Buetow K, Turner G, Mulley J. Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome localization. **Am J Med Genet.** Dec;34(4):475, 1989.

Mei D, Marini C, Novara F, Bernardino BD, Granata T, Fontana E, Parrini E, Ferrari AR, Murgia A, Zuffardi O, Guerrini R. Xp22.3 genomic deletions involving the CDKL5 gene in girls with early onset epileptic encephalopathy. **Epilepsia.** Apr;51(4):647-54, 2010.

Meinecke P, Meinecke R. Multiple malformation syndrome including cleft lip and palate and cardiac abnormalities due to an interstitial deletion of chromosome 12q. **J Med Genet** 24:187, 1987.

Michaud JL, Boucher F, Melnyk A, Gauthier F, Goshu E, Levy E, Mitchell GA, Himms-Hagen J, Fan CM. Sim1 haploinsufficiency causes hyperphagia, obesity and reduction of the paraventricular nucleus of the hypothalamus. **Hum Mol Genet** 10: 1465-1473, 2001.

Mikaye N, Tonoki H, Gallego M, Harada N, Shimokawa O, Yoshiura K, Ohta T, Kishino T, Niikawa N, Matsumoto N. Phenotype-genotype correlation in two patients with 12q proximal deletion. **J Hum Genet** 49:282-284, 2004.

Ming JE, Geiger E, James AC, Ciprero KL, Nimmakayalu M, Zhang Y, Huang A, Vaddi M, Rappaport E, Zackai EH, Shaikh TH. Rapid detection of submicroscopic chromosomal rearrangements in children with multiple congenital anomalies using high density oligonucleotide arrays. **Hum Mutat** 27(5):467-473, 2006.

Mochida GH, Rajab A, Eyaid W, Lu A, Al-Nouri D, Kosaki K, Noruzinia M, Sarda P, Ishihara J, Bodell A, Apse K, Walsh CA. Broader geographical spectrum of Cohen syndrome due to COH1 mutations. **J Med Genet.** Jun;41(6):e87, 2004.

Monfort S, Blesa D, Roselló M, Orellana C, Oltra S, Cigudosa JC, Martínez F. Duplication of 14q11.2 associates with short stature and mild

mental retardation: a putative relation with quantitative trait loci. **Am J Med Genet A**. Feb 15;143(4):382-4, 2007.

Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O'Rahilly S. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. **Nature**. Jun 26;387(6636):903-8, 1997.

Moorhead PS, Nowell PC, Mellman WJ, Battips DM, Hungerford DA. Chromosome preparation of leukocyte cultures of human peripheral blood. **Exp Cell Res** 20: 613-616, 1960.

Mykytyn K, Braun T, Carmi R, Haider NB, Searby CC, Shastri M, Beck G, Wright AF, Iannaccone A, Elbedour K, Riise R, Baldi A, Raas-Rothschild A, Gorman SW, Duhl DM, Jacobson SG, Casavant T, Stone EM, Sheffield VC. Identification of the gene that, when mutated, causes the human obesity syndrome BBS4. **Nat Genet**. Jun;28(2):188-91, 2001.

Mykytyn K, Nishimura DY, Searby CC, Shastri M, Yen HJ, Beck JS, Braun T, Streb LM, Cornier AS, Cox GF, Fulton AB, Carmi R, Lüleci G, Chandrasekharappa SC, Collins FS, Jacobson SG, Heckenlively JR, Weleber RG, Stone EM, Sheffield VC. Identification of the gene (BBS1) most commonly involved in Bardet-Biedl syndrome, a complex human obesity syndrome. **Nat Genet**. Aug;31(4):435-8, 2002.

Ni XP, Butler AA, Cone RD, Humphreys MH. Central receptors mediating the cardiovascular actions of melanocyte stimulating hormones. **J Hypertens**. Nov;24(11):2239-46, 2006.

Nishimura DY, Searby CC, Carmi R, Elbedour K, Van Maldergem L, Fulton AB, Lam BL, Powell BR, Swiderski RE, Bugge KE, Haider NB, Kwitek-Black AE, Ying L, Duhl DM, Gorman SW, Heon E, Iannaccone A, Bonneau D, Biesecker LG, Jacobson SG, Stone EM, Sheffield VC. Positional cloning of a novel gene on chromosome 16q causing Bardet-Biedl syndrome (BBS2). **Hum Mol Genet**. Apr 1;10(8):865-74, 2001.

Nishimura DY, Swiderski RE, Searby CC, Berg EM, Ferguson AL, Hennekam R, Merin S, Weleber RG, Biesecker LG, Stone EM, Sheffield VC. Comparative genomics and gene expression analysis

identifies BBS9, a new Bardet-Biedl syndrome gene. **Am J Hum Genet.** Dec;77(6):1021-33, 2005.

Nisoli E, Brunani A, Borgomainerio E, Tonello C, Dioni L, Briscini L, Redaelli G, Molinari E, Cavagnini F, Carruba MO. D2 dopamine receptor (DRD2) gene Taq1A polymorphism and the eating-related psychological traits in eating disorders (anorexia nervosa and bulimia) and obesity. **Eat Weight Disord.** Jun;12(2):91-6, 2007.

Norio, R. The Finnish disease heritage I: Characteristics, causes, background. **Hum. Genet.** 112: 441-456, 2003.

Nussey SS, Soo SC, Gibson S, Gout I, White A, Bain M, Johnstone AP. Isolated congenital ACTH deficiency: a cleavage enzyme defect? **Clin Endocrinol (Oxf).** Sep;39(3):381-5, 1993.

O'Rahilly S, Farooqi IS, Yeo GS, Challis BG. Minireview: human obesity-lessons from monogenic disorders. **Endocrinology.** Sep;144(9):3757-64, 2003.

Pe rez-Sa nchez C, Ayensa F, Lloveras E, Zamora L, Cirigkiano V, Pe rez E, Plaja A. Prenatal diagnosis of an interstitial 12q chromosome deletion. **Ann Genet** 47:177-179, 2003.

Petek E, Windpassinger C, Mach M, Rauter L, Scherer SW, Wagner K, Kroisel PM. Molecular characterization of a 12q2-q24 deletion associated with congenital deafness: Confirmation and refinement of the DFNA25 locus. **Am J Med Genet Part A** 117A:122-126, 2003.

Plotner PL, Smith JL, Northrup H. Deletion 12q: A second patient with 12q24.31q24.32 deletion. **Am J Med Genet Part A** 118A:350-352, 2003.

Prader A, Labhart A, Willi H. Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach myotonieartigem Zustand im Neugeborenenalter. **Schweiz Med Wochenschr** 86: 1260-1261, 1956.

Rapley EA, Hargrave D, Persinguhe N, Barfoot R, Moore I, Radford M, Stratton MR, Rahman N, Pritchard-Jones K. Case of interstitial 12q deletion in association with Wilms tumor. **Am J Med Genet** 104:246-249, 2001.

Rauen KA, Albertson DG, Pinkel D, Cotter PD. Additional patient with del(12)(q21.2q22): Further evidence for a candidate region for cardio-facio-cutaneous syndrome? **Am J Med Genet** 110:51–56, 2002.

Rauen KA, Cotter PD, Bitts SM, Cox VA, Golabi M. Cardiofacio-cutaneous phenotype in an individual with an interstitial deletion of 12q: Identification of a candidate region for CFC syndrome. **Am J Med Genet** 93:219–222, 2000.

Ravnan JB, Tepperberg JH, Papenhausen P, Lamb AN, Hedrick J, Eash D, Ledbetter DH, Martin CL. Subtelomere FISH analysis of 11 688 cases: An evaluation of the frequency and pattern of subtelomere rearrangements in individuals with developmental disabilities. **J Med Genet** 43:478–489, 2006.

Rejeb I, Ben Jemaa L, Chaabouni H. X linked mental retardation. **Tunis Med.** May;87(5):311-8, 2009.

Rio, M.; Molinari, F.; Heuertz, S.; Ozilou, C.; Gosset, P.; Raoul, O.; Cormier-Daire, V.; Amiel, J.; Lyonnet, S.; Le Merrer, M.; De Blois, M-C; Prieur, M.; Romana, S.; Vekemans, M.; Munnich, A.; Colleaux, L. Automated fluorescent genotyping detects 10% of cryptic subtelomeric rearrangements in idiopathic syndromic mental retardation. **J. Med. Genet** 39: 266-270, 2002.

Rooms L, Reyniers E, Kooy RF. Subtelomeric rearrangements in the mentally retarded: a comparison of detection methods. **Hum Mutat.** 2005 Jun;25(6):513-24.

Ruiter EM, Koolen DA, Kleefstra T, Nillesen WM, Pfundt R, de Leeuw N, Hamel BC, Brunner HG, Sistermans EA, de Vries BB. Pure subtelomeric microduplications as a cause of mental retardation. **Clin Genet.** Oct; 72(4):362-8, 2007.

Sanlaville D, Schluth-Bolard C, Turleau C. Distal Xq duplication and functional Xq disomy. **Orphanet J Rare Dis.** Feb 20;4:4, 2009.

Sathya P, Tomkins DJ, Freeman V, Paes B, Nowaczyk MJ. De novo deletion 12q: Report of a patient with 12q24.31q24.33 deletion. **Am J Med Genet** 84:116–119, 1999.

Schluth C, Gesny R, Borck G, Redon R, Abadie V, Kleinfinger P, Munnich A, Lyonnet S, Colleaux L. New case of interstitial deletion 12(q15-q21.2) in a girl with facial dysmorphism and mental retardation. **Am J Med Genet A**. Jan 1;146A(1):93-6, 2008.

Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwijnenburg D, Diepvens F, Pals G. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. **Nucleic Acids Res**. Jun 15;30(12):e57, 2002.

Seifert W, Holder-Espinasse M, Spranger S, Hoeltzenbein M, Rossier E, Dollfus H, Lacombe D, Verloes A, Chrzanowska KH, Maegawa GH, Chitayat D, Kotzot D, Huhle D, Meinecke P, Albrecht B, Mathijssen I, Leheup B, Raile K, Hennies HC, Horn D. Mutational spectrum of COH1 and clinical heterogeneity in Cohen syndrome. **J Med Genet**. May;43(5):e22, 2006.

Shaffer, L. G.; Heilstedt, H. A. Terminal deletion of 1p36. **The Lancet suppl.** 358: 9, 2001.

Shapira, S. K.; Mc Caskill, C.; Northrup, H.; Greenberg, F.; Shaffer, L. G. Chromosome 1p36 deletions: The critical phenotype and molecular characterization of a common newly delineated syndrome. **Am J Hum Genet** 61: 642-650, 1997.

Slavotinek, A.; Shaffer, L. G.; Shapira, S. K. Monosomy 1p36: review article. **J Med Genet** 36: 657-663, 1999.

Smyk, M.; Obersztyn, E.; Nowakowska, B.; Nawara, M.; Cheung, S.W.; Mazurczak, T.; Stankiewicz, P.; Bocian, E. Different-sized duplications of Xq28, including MECP2, in three males with mental retardation, absent or delayed speech, and recurrent infections. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet**. 147B(6):799-806, 2008.

Stankiewicz P, Thiele H, Schlicker M, Cseke-Friedrich A, Bartel-Friedrich S, Yatsenko SA, Lupski JR, Hansmann I. Duplication of Xq26.2-q27.1, including SOX3, in a mother and daughter with short stature and dyslalia. **Am J Med Genet A**. Sep 15;138(1):11-7, 2005.

Stein CK, Stred SE, Thomson LL, Smith FC, Hoo JJ. Interstitial 6q deletion and Prader-Willi-like phenotype. **Clin Genet** 49: 306-310, 1996.

Stoetzel C, Laurier V, Davis EE, Muller J, Rix S, Badano JL, Leitch CC, Salem N, Chouery E, Corbani S, Jalk N, Vicaire S, Sarda P, Hamel C, Lacombe D, Holder M, Odent S, Holder S, Brooks AS, Elcioglu NH, Silva ED, Rossillion B, Sigaudy S, de Ravel TJ, Lewis RA, Leheup B, Verloes A, Amati-Bonneau P, Mégarbané A, Poch O, Bonneau D, Beales PL, Mandel JL, Katsanis N, Dollfus H. BBS10 encodes a vertebrate-specific chaperonin-like protein and is a major BBS locus. **Nat Genet.** May;38(5):521-4, 2006.

Stoetzel C, Muller J, Laurier V, Davis EE, Zaghloul NA, Vicaire S, Jacquelin C, Plewniak F, Leitch CC, Sarda P, Hamel C, de Ravel TJ, Lewis RA, Friederich E, Thibault C, Danse JM, Verloes A, Bonneau D, Katsanis N, Poch O, Mandel JL, Dollfus H. Identification of a novel BBS gene (BBS12) highlights the major role of a vertebrate-specific branch of chaperonin-related proteins in Bardet-Biedl syndrome. **Am J Hum Genet.** Jan;80(1):1-11, 2007.

Tahvanainen E, Norio R, Karila E, Ranta S, Weissenbach J, Sistonen P, de la Chapelle A. Cohen syndrome gene assigned to the long arm of chromosome 8 by linkage analysis. **Nat Genet.** Jun;7(2):201-4, 1994.

Takeuchi S, Teshigawara K, Takahashi S. Molecular cloning and characterization of the chicken pro-opiomelanocortin (POMC) gene. **Biochim Biophys Acta.** Jul 8;1450(3):452-9, 1999.

Tarpey P, Raymond FL, O'Meara S, Edkins S, Teague J, Butler A, Dicks E, Stevens C, Tofts C, Avis T, Bartheorpe S, Buck G, Cole J, Gray K, Halliday K, Harrison R, Hills K, Jenkinson A, Jones D, Menzies A, Mironenko T, Perry J, Raine K, Richardson D, Shepherd R, Small A, Varian J, West S, Widaa S, Mallya U, Moon J, Luo Y, Holder S, Smithson SF, Hurst JA, Clayton-Smith J, Kerr B, Boyle J, Shaw M, Vandeleur L, Rodriguez J, Slaugh R, Easton DF, Wooster R, Bobrow M, Srivastava AK, Stevenson RE, Schwartz CE, Turner G, Gecz J, Futreal PA, Stratton MR, Partington M. Mutations in CUL4B, Which Encodes a Ubiquitin E3 Ligase Subunit, Cause an X-linked Mental Retardation Syndrome Associated with Aggressive Outbursts, Seizures, Relative Macrocephaly, Central Obesity, Hypogonadism, Pes Cavus, and Tremor. **Am J Hum Genet** 80(2):345-352, 2007.

Tonoki H, Saitoh S, Kobayashi K. Patient with del (12)(q12q13.12) manifesting abnormalities compatible with Noonan syndrome. *Am J Med Genet* 75:416–418, 1998.

Turleau C, Demay G, Cabanis MO, Lenoir G, de Grouchy J. 6q1 monosomy: A distinctive syndrome. *Clin Genet* 34:38–42, 1988.

Turner G, Gedeon A, Mulley J, Sutherland G, Rae J, Power K, Arthur I. Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome: clinical manifestations and gene localization to Xq26-27. *Am J Med Genet*. Dec;34(4):463-9, 1989.

Turner G, Lower KM, White SM, Delatycki M, Lampe AK, Wright M, Smith JC, Kerr B, Schelley S, Hoyme HE, De Vries BB, Kleefstra T, Grompe M, Cox B, Gecz J, Partington M. The clinical picture of the Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome in males and heterozygous females with PHF6 mutations. *Clin Genet*. Mar;65(3):226-32, 2004.

Vaisse C, Clement K, Guy-Grand B, Froguel P. A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. *Nat Genet*. Oct;20(2):113-4, 1998.

Vallee D, Chevrier E, Graham GE, Lazzaro MA, Lavigne PA, Hunter AG, Picketts DJ. A novel PHF6 mutation results in enhanced exon skipping and mild Borjeson-Forssman-Lehmann syndrome. *J Med Genet*. 41:778–83, 2004.

Van Esch H, Bauters M, Ignatius J, Jansen M, Raynaud M, Hollanders K, Lugtenberg D, Bienvenu T, Jensen LR, Gecz J, Moraine C, Marynen P, Fryns JP, Froyen G. Duplication of the MECP2 region is a frequent cause of severe mental retardation and progressive neurological symptoms in males. *Am J Hum Genet* 77: 442-53, 2005.

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* 67: 47-52, 2005.

Varela MC, Simões-Sato AY, Kim CA, Bertola DR, Castro CIE, 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** 49(4):298-305, 2006.

Vazna A, Musova Z, Vlckova M, Novotna D, Dvorakova L, Hrdlicka M, Havlovicova M, Sedlacek Z. FMR1 gene expansion, large deletion of Xp, and skewed X-inactivation in a girl with mental retardation and autism. **Am J Med Genet A**. May;152A(5):1273-7, 2010.

Villa A, Urioste M, Bofarull JM, Martinez-Frias ML. De novo interstitial deletion q16.2q21 on chromosome 6. **Am J Med Genet** 55:379-383, 1995.

Walley AJ, Blakemore AI, Froguel P. Genetics of obesity and the prediction of risk for health. **Hum Mol Genet** Oct 15;15 Spec No 2:R124-30, 2006.

Wang JC, Turner L, Lomax B, Eydoux P. A 5-Mb microdeletion at 6q16.1-q16.3 with SIM gene deletion and obesity. **Am J Med Genet A**. 146A(22):2975-8, 2008.

Wargowski, D.; Sekhon, G.; Laxova, R.; Thompson, K.; Kent, C. Terminal deletions of band 1p36: emergence of two overlapping phenotypes. **Am. J. Hum. Genet. Suppl.** 49: 278, 1991.

Watson MS, Mcallister-Barton L, Mahoney MJ, Breg WR. Deletion (12)(q15q21.2). **J Med Genet** 26:343-344, 1989.

Webb T, Whittington J, Clarke D, Boer H, Butler J, Holland A. A study of the influence of different genotypes on the physical and behavioral phenotypes of children and adults ascertained clinically as having PWS. **Clin Genet** 62: 273-281, 2002.

Wilson M, Mulley J, Gedeon A, Robinson H, Turner G. New X-linked syndrome of mental retardation, gynecomastia, and obesity is linked to DXS255. **Am J Med Genet**. Sep 15;40(4):406-13, 1991.

Wu, Y. Q.; Heilstedt, H. A.; Bedell, J. A.; May, K. M.; Starkey, D. E.; Mcpherson, J.; Shapira, S. K.; Shaffer, L. G. Molecular refinement of the 1p36 deletion syndrome. Reveals size diversity and a preponderance of maternally derived deletions. **Hum Mol Genet** 8: 313-321, 1999.

Yamanishi T, Nishio J, Miya S, Okamoto N, Takahashi A, Toribe Y, Mukai T, Kobayashi C. 12q interstitial deletion with bilateral cleft lip and palate: case report and literature review. **Cleft Palate Craniofac J.** May; 45(3): 325-8, 2008.

Yeo GS, Farooqi IS, Aminian S, Halsall DJ, Stanhope RG, O'Rahilly S. A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. **Nat Genet.** Oct;20(2):111-2, 1998.

Zhao HQ, Rope AF, Saal HM, Blough-Pfau RI, Hopkin RJ. Upper airway malformation associated with partial trisomy 11q. **Am J Med Genet A.** Jul 30;120A(3):331-7, 2003.