

Imprinting: Genes de pai e mãe não são igualmente expressos - implicações para doenças genéticas e síndromes irmãs

Imprinting: Genes from the father and the mother are not equally expressed - implications for genetic diseases and sister syndromes

Felipe da Fonseca Silva Couto ¹, Anna Karolinne Nascimento ¹, Greice Elen de Mello Garcia ¹, Renato da Silva Cordeiro Colenghi ¹, Robert Pogue ²

Resumo

O imprinting genômico é um fenômeno epigenético caracterizado por indução da expressão gênica a partir de apenas um dos dois cromossomos parentais. Esse processo ocorre pela metilação de DNA, e o perfil de metilação é preservado de geração para geração. A motivação evolucionária para o imprinting não está bem definida, porém uma teoria popular envolve o conflito entre os sexos. Uma das consequências interessantes do imprinting aparece quando ocorrem mutações em genes influenciados por este fenômeno, resultando em fenótipos diferentes de acordo com a herança da mutação, se herdada da mãe ou do pai. Essa consequência é exemplificada no caso das síndromes irmãs, por exemplo, a síndrome de Angelman e a síndrome de Prader-Willi, em que uma deleção no cromossomo 15 herdada da mãe resulta na primeira síndrome, enquanto a mesma deleção herdada do pai resulta na segunda. Esta revisão objetiva enfatizar a importância do conhecimento de fenômenos genéticos no contexto clínico, para assim tornar o diagnóstico de desordens por imprinting mais simples e precoce, tendo em vista que afecções deste tipo, ainda que raras frequentemente estão acompanhadas de intensa gravidade.

Palavras chave: Impressão genômica; epigênese genética; metilação de DNA; genética médica; expressão gênica.

Abstract

Genomic imprinting is an epigenetic phenomenon characterized by induction of gene expression from only one of the parental chromosomes. This occurs through DNA methylation, and the imprinted profile is preserved from generation to generation. The evolutionary motivation for imprinting is uncertain, but a popular theory relates it to the conflict between the sexes. One of the most interesting results of imprinting is seen when mutations occur in imprinted genes resulting in different phenotypes depending on whether the mutation is inherited from the mother or from the

173

1. Graduandos do Curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília, Brasília-DF

2. Doutor em Genética Humana, Programa de Pós-Graduação em Ciências Genômicas e Biotecnologia, Universidade Católica de Brasília, Brasília-DF

E-mail do primeiro autor: felipe.couto@catolica.edu.br

Recebido em 30/04/2014

Aceito, após revisão, em 05/07/2014

father. This is exemplified in the case of sister syndromes, for example Angelman syndrome and Prader-Willi syndrome, in which a deletion on chromosome 15 inherited from the mother gives rise to the former syndrome, and a paternally inherited deletion gives rise to the latter. The purpose of this review is to emphasize the importance of epigenetic phenomena such as imprinting in the clinical context, so that disorders related to this process may be diagnosed more easily and earlier, as diseases of this type, while rare, are frequently accompanied by severe complications.

Key words: Genomic imprinting; epigenesis, genetic; DNA methylation; genetics, medical; gene expression.

EPIGENÉTICA E IMPRINTING

Partindo de um princípio meramente biológico, o que você transmitiu ou transmitirá para suas proles? Somos educados com a ideia de que os progenitores agem de forma harmônica e igualmente influente nas características de cada indivíduo. Assim, o espermatozoide carrega os genes provenientes da parte paterna enquanto o óvulo conduz a participação materna na genética. Cada um dos pais transmite uma cópia completa do genoma à criança; mais de 23 mil genes, um cromossomo de cada par.¹ A partir desse momento há o casamento perpétuo na forma embrionária que desencadeia diversas decodificações de informações criptografadas no DNA de cada um, e após nove meses há uma prole miscigenada pela união genética. A transmissão igual de material genético pelo pai e a mãe seria verdade se não fosse pela influência de fenômenos que agem na manifestação fenotípica dos genes. Esses eventos fazem parte do conceito de epigenética.²

Os fenômenos genéticos normalmente estão associados à imutabilidade, porém, mesmo quando se considera a sequência de nucleotídeos, percebe-se que essa invariabilidade não é condizente, já que ocorre variabilidade genética em uma população. Existem ainda mecanismos que, mesmo sem modificar a sequência de letras do alfabeto genômico (A, C, G e T), conseguem ativar ou desativar genes ou regiões completas de um cromossomo, alterando o fenótipo com a mesma eficácia que as modificações genéticas tradicionais. O exemplo mais bem estudado é a inativação de uma cópia do cromossomo X que ocorre em cada célula no corpo da mulher.

Um grande representante desses mecanismos é a metilação. A metilação ocorre em regiões de DNA onde há alta frequência do nucleotídeo citosina seguido por guanina (as chamadas ilhas de CpG).² Essas ilhas de CpG normalmente são encontradas nas regiões promotoras dos genes, mostrando a importância desse mecanismo na manutenção do funcionamento

celular. A metilação do promotor resulta na inativação da transcrição (expressão) do gene.

Epigenética

O prefixo “epi” significa “acima de”, ou seja, a epigenética estuda e descreve as modificações na expressão de um gene sem, contudo, modificar a sequência de nucleotídeos. Essas mudanças ocorrem por metilação de regiões de DNA ou por outras modificações químicas – como a acetilação das proteínas histonas associadas ao DNA.² Tais alterações modificam o acesso à informação genética, sendo reversíveis e variando de um tipo celular para outro, destacando-se que o ambiente e o estilo de vida apresentam forte influência sobre essas alterações, o que, por sua vez, explica a relação entre hábitos e saúde.³ O organismo emprega esse mecanismo para determinar quais genes estarão expressos em quais células e quando estarão expressos, propiciando a capacidade de ajustar a expressão de genes dependendo dos requerimentos e a qualquer momento. Um exemplo aplicável à epigenética diz respeito aos genes responsáveis pela produção de insulina, que estão presentes em todo o corpo, porém são expressos apenas nas células-beta das ilhotas de Langerhans, no pâncreas; nas outras células, esse gene sendo metilado é mantido de maneira silenciada.

Assim, ao imaginarmos nossas características fenotípicas associadas a uma

sequência de DNA, devemos também relacioná-las a um epigenoma, caracterizando o conjunto dos genes, somados as modificações químicas presentes, juntamente com o controle de sua expressão. Como tais mudanças podem ser hereditárias, hábitos que alteram os padrões de metilação e acetilação podem ser passados para a prole.⁴ Ou seja, um casal com hábitos saudáveis, que mantém genes benéficos ativos, podem passá-los para seus filhos, que terão maior probabilidade de serem saudáveis. Com isso, somos influenciados pelos nossos hábitos e nossa cultura, assim como pelos hábitos de nossos pais ou até mesmo avós.

O entendimento da epigenética nos leva a uma conclusão nada convencional. É possível, de certa forma, controlar nossos genes através de nossos hábitos e repassá-los à nossa prole de maneira a favorecer tais hábitos. Com a epigenética deixamos de ser meras máquinas sob controle dos núcleos de nossas células e passamos a comandar o que será ou não traduzido. Além disso, observamos hoje que muitos cânceres podem ser causados por erros nos padrões epigenéticos nas regiões promotoras dos genes responsáveis por dizer se o gene deve ou não ser expresso naquele momento. A partir desse conceito, percebe-se a importância desse ramo da genética nos estudos de neoplasias.^{3,5}

Imprinting

O princípio genético de cada sexo pretende defender suas manifestações sobre as do sexo oposto, carregando informações que poderão ser transmitidas pelo imprinting, um mecanismo epigenético usado pelos genes para serem expressos ou não, dependendo exclusivamente da necessidade de uma característica de interesse feminino ou masculino.

Embora as modificações epigenéticas em geral sejam reversíveis e possam ser influenciadas por fatores ambientais, como descrito acima, existe um grupo de genes que sofrem o fenômeno curioso de imprinting, um caso especial do fenômeno epigenético.^{6, 7} Imprinting é o processo epigenético de metilação e desmetilação segundo o qual a expressão do gene no cromossomo vai depender de sua origem – materna ou paterna. É um processo natural, reversível e que segue um padrão durante a gametogênese. A manutenção desse padrão requer a reprogramação do imprint na passagem pela linhagem germinativa, ou seja, os imprints paternos são apagados e instalam-se os maternos durante a gametogênese feminina e os imprints maternos são apagados e instalam-se os paternos durante a gametogênese masculina (Figura 1a).

A hipótese mais popular (porém não universalmente aceita), conhecida como hipótese de conflito,⁸ é que o imprinting

ocorre porque a tendência paterna é criar proles fortes, com embriões que originem indivíduos grandes que crescem fortemente *in utero*, sequestrando nutrientes sem considerar, contudo, qualquer desvantagem para a mãe. Isso ocorre porque os indivíduos do sexo masculino não precisam se preocupar tanto em conservar o corpo para se reproduzirem diversas vezes como os indivíduos do sexo feminino o necessitam. De certa forma, a genética paterna privilegia características qualitativas do embrião que favoreçam seu crescimento individual, enquanto a materna não busca necessariamente criar apenas um indivíduo forte na prole. O objetivo materno está ligado a resguardar o próprio corpo e seu aparelho genitor para gerar vários filhos povoando sua espécie com genes em indivíduos diferentes. Assim, é observado que os genes que sofrem imprinting são frequentemente associados com crescimento do organismo. Entre os mecanismos epigenéticos, o imprinting é o mais bem elucidado, sendo conhecidos e confirmados, hoje, cerca de 85 genes humanos que passam por este processo. O padrão correto de metilação garante que a programação de genes expressos em cada tipo celular seja correta, poupando o indivíduo de alterações fenotípicas indesejáveis.

Para melhor elucidação do processo de imprinting, pode-se imaginar um gene hipotético "A", que sofre imprint paterno. Tal

gene é repassado metilado ou inativo do pai para os filhos e filhas, e desmetilado ou ativo da mãe para os mesmos. No caso de pais que possuem uma filha, essa criança recebeu o gene "A" ativo da mãe e inativo do pai, mas na hora de repassar o gene "A" para a próxima geração, ela terá que desmetilar os alelos de origem paterna para passá-los ativos para as crianças. Se um gene "B" tiver imprint materno, a filha receberia um alelo metilado da mãe, e outro desmetilado do pai; no entanto, ambos os alelos da criança estariam metilados durante a gametogênese, antes de passar para suas proles. O mesmo mecanismo ocorre em meninos, sempre metilando genes com imprint paterno, e desmetilando genes com imprint materno, antes de transmiti-los à prole. Considerando isso, fica claro que o imprint depende do sexo do progenitor (não da prole), e é preservado de geração para geração (Figura 1a) pela reprogramação durante a gametogênese.

É importante entender que o imprinting é um fenômeno normal que se desenvolveu durante a evolução. No entanto, quando existem mutações envolvendo esses genes, podem-se observar afecções que não seguem padrões convencionais de herança.⁷ A Tabela 1 lista os principais genes que sofrem imprinting e que têm associação com afecções clínicas.

Quando, por algum motivo, ocorrem

erros envolvendo genes que têm imprint, observamos doenças, que em alguns casos podem ser chamadas de doenças ou síndromes irmãs.⁹ O interessante dessas síndromes é a mudança na expressão fenotípica de acordo com a origem do erro, materno ou paterno, criando a possibilidade das chamadas síndromes irmãs, aquelas que possuem o mesmo erro, na mesma região, porém de origem parental distinta e com fenótipos distintos resultantes. Por exemplo, as síndromes de Prader-Willi e de Angelman, onde a primeira ocorre principalmente por ausência da região 15q11-q13 do cromossomo 15 de origem paterna, já a segunda ocorre pelo mesmo erro, mas no cromossomo de origem materna (Figura 1).

Assim, evidencia-se uma diferenciação fenotípica, pois tal região de origem paterna possui alguns genes ativos e outros inativos, que na mãe são respectivamente inativos e ativos de acordo com o padrão genético. Ou seja, na mesma região, existem genes com imprinting paterno e outros com imprinting materno. Dessa maneira, para que haja uma prole normal, necessita-se do DNA materno e paterno para que todos os genes estejam expressos de um alelo para ou outro.⁷ Quando temos um erro de imprinting ou mesmo uma deleção, genes são perdidos ou permanecem escondidos.

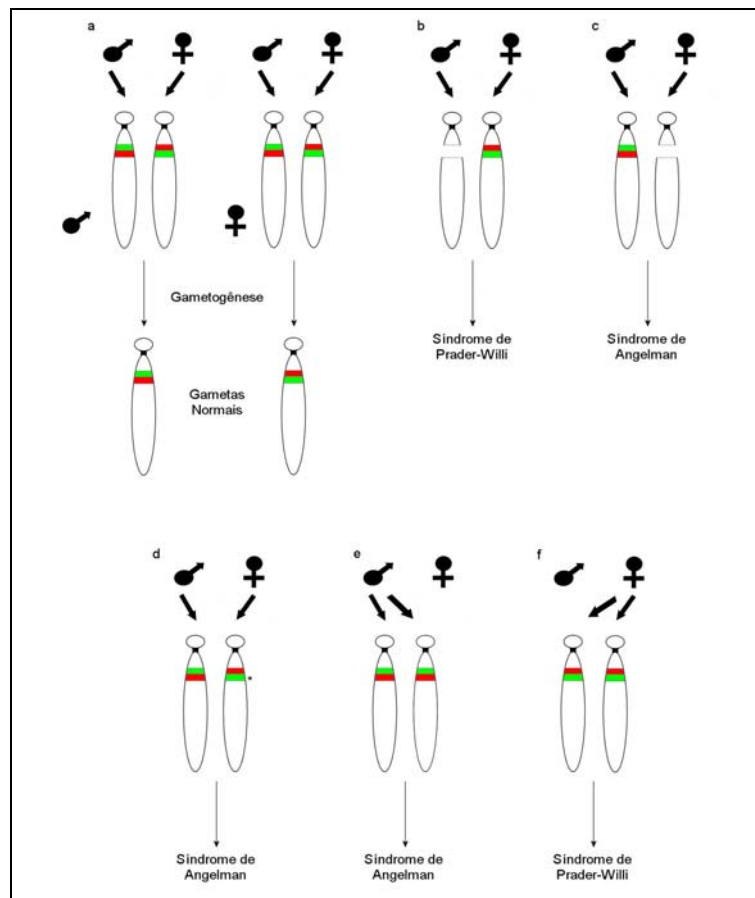


Figura 1. Imprinting normal e defeitos associados com as síndromes de Angelman e Prader-Willi - Usando o exemplo do cromossomo 15, os painéis representam perfis de imprinting na “região de Angelman e Prader-Willi” que se encontra no braço longo do cromossomo 15. Em cada caso, a cor vermelha representa gene(s) metilados e inativos, já a cor verde representa gene(s) desmetilados e ativos. Painel a: Situação normal. Cada indivíduo (menino ou menina) recebe do pai uma cópia ativa (verde) dos genes (*SNRPN*, *NDN*) de Prader-Willi, e uma cópia inativa (vermelha) do gene (*UBE3A*) de Angelman (perfil masculino). Já da mãe, o indivíduo recebe uma cópia inativa (vermelha) dos genes de Prader-Willi, e uma cópia ativa (verde) do *UBE3A* (perfil feminino). Na formação de gametas, ocorre uma reprogramação, de modo que o homem sempre transmita o perfil masculino para filhos e filhas, e a mulher sempre transmita o perfil feminino. b: Quando ocorre uma deleção no cromossomo paterno, a criança fica sem uma cópia ativa dos genes de Prader-Willi e assim manifesta essa síndrome. c: Ocorrendo a mesma deleção no cromossomo materno a criança fica sem uma cópia ativa do *UBE3A*, e assim manifesta síndrome de Angelman. d: Uma criança com mutação de ponto (asterisco) na cópia materna de *UBE3A* não tem nenhuma cópia funcional desse gene, e assim tem síndrome de Angelman. e: Representa dissomia uniparental paterna. Neste caso, a criança recebe duas cópias inativas do *UBE3A*, e assim manifesta a síndrome de Angelman. f: Já a dissomia uniparental materna leva a não ter cópias ativas dos genes de Prader-Willi, evoluindo assim para esta síndrome.

Tabela 1: Principais doenças impulsionadas por falhas no imprinting genômico.

Fenótipo	Fenótipo (MIM)	Cromossoma	Gene/Locus	Alelo expresso	Função	
Síndrome de Prader-Willi	176270	15q11.2	NDN	P	Atua na formação de complemento do GNRH.	
			SNRPN	P	Pode estar envolvido em eventos de processamento de RNA alternativo de tecidos específicos*	
Síndrome de Angelman	105830	15q11.2	UBE3A	M	Codifica a proteína ubiquitina-ligase (E6-AP).	
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	130650	11p15.5	H19	M	Regula genes responsáveis pela migração e proliferação celular.*	
			11p15.5	KCNQ1OT1	P	Regula expressão gênica ao interagir com a cromatina.
			11p15.4	CDKN1C	M	Atua como regulador negativo da proliferação e do crescimento celular.
Síndrome de Silver-Russell	180860	11p15.5	IGF2	P	Promove o crescimento e a proliferação celular em diversos tecidos	
		6q24.2	PLAGL1	P	Inibe a proliferação de células tumorais.	

Síndrome de McCune-Albright	174800	20q13.32	GNAS	M	Codifica a subunidade alfa da proteína G.
Paraganglioma (1)	168000	11q23.1	SDHD	P	Atua como supressor tumoral à nível celular.
Pseudo-hipoparatiroidismo (tipo IB)	603233	20q13.32	GNASAS1	P	Participa na regulação do GNAS.
Retinoblastoma	180200	13q14.2	RB1	M	Atua na inativação do Skp2.

(*) A função real do gene ainda permanece obscura.

IMPRINTING E SÍNDROMES IRMÃS

Exemplo 1: Síndrome de Angelman e Síndrome de Prader-Willi

Seres humanos possuem duas cópias do cromossomo 15, um herdado da mãe e outro do pai, cada um com alguns genes que sofrem imprinting – materno ou paterno – e certos genes inibidos ou expressos de acordo com esse padrão. Se o padrão de metilação é alterado ou ocorre deleção da porção do cromossomo que contem esses genes o fenótipo do indivíduo pode ser comprometido e gerar síndromes como a síndrome de Angelman e a síndrome de Prader-Willi (síndromes caracterizadas por retardo mental e por alterações estruturais de várias regiões e órgãos do corpo).¹⁰ Essas síndromes apresentam prevalências relativamente expressivas no contexto das desordens de origem genética (S. Angelman: 1/20.000; S.

Prader-Willi: 1/10.000-1/20.000), o que garante a importância de conhecê-las para a prática clínica.

A região genômica mais especificamente associada com estas duas síndromes é a 15q11-q13. O mecanismo molecular mais comum de ambas essas doenças é uma deleção nesta região cromossômica. Ou seja, devido aos perfis de imprinting encontrados nesta região, a herança da deleção no cromossomo materno resulta na síndrome de Angelman, enquanto a mesma deleção na cópia do cromossomo 15 originado do pai resulta na síndrome de Prader-Willi.

Foi descoberto¹¹ que o gene chave para o fenótipo da síndrome de Angelman é o UBE3A, um gene relacionado à ubiquitina ligase e envolvido no desenvolvimento inicial do cérebro, localizado na região 15q11-q13.

Esse gene normalmente está metilado na cópia paterna do cromossomo 15, sendo assim expresso (desmetilado) apenas no cromossomo 15 materno. Nesta situação, o indivíduo se desenvolve normalmente, sendo que a expressão do UBE3A unialelicamente é suficiente.

A síndrome de Angelman pode ser causada por mutações de ponto no gene UBE3A¹¹ (Figura 1d), porém a causa mais comum é deleção na região 15q11-q13 no cromossomo materno¹² (Figura 1c). Considerando as informações acima, é possível observar que quando uma criança não possui a cópia materna do gene UBE3A, ela possui apenas a cópia paterna, que é metilada e assim inativa, ou seja, efetivamente, a criança não tem uma cópia funcional deste gene. A síndrome também poderá ser causada mais raramente quando a criança recebe as duas cópias do cromossomo 15 do pai (dissomia uniparental paterna; Figura 1e).¹ Neste caso, mesmo tendo duas cópias do UBE3A, ambas são metiladas e dessa forma não são expressas.

Similarmente, existem na mesma região cromossômica genes que seguem o perfil oposto, sendo que eles sofrem imprint materno, ou seja, são inativos na cópia do cromossomo 15 transmitido pela mãe e ativos na cópia paterna. Esses genes são: o *SNRPN* (small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N), gene intensamente expresso no cérebro e

no coração e que codifica a proteína SmN que é importante para o processamento de pré - mRNA; e o *NDN*, um pequeno gene sem introns relacionado à produção de uma proteína hipotética homóloga, a NECDIN (proteína específica do cérebro de camundongos) expressa apenas em alguns tecidos.^{13,14,15} Quando esta região está ausente por deleção no cromossomo paterno (Figura 1b), a criança fica efetivamente sem uma cópia funcional desses genes, tendo em vista que as cópias maternas são inativas. Igualmente, dissomia uniparental materna (Figura 1f) resulta na mesma síndrome por apresentar duas cópias do gene, porém ambas metiladas.

Exemplo II: Síndrome de Silver-Russell e Síndrome de Beckwith-Wiedemann

As síndromes de Silver-Russell¹⁶ e Beckwith-Wiedemann¹⁷ representam um exemplo elegante da hipótese do conflito entre os sexos. Existe no cromossomo 11p15 um grupo de genes aparentemente associados com crescimento. Em particular, o gene *IGF2* produz um hormônio, o fator de crescimento similar a insulina tipo 2, que promove o crescimento do indivíduo. Na mesma região, existe o gene *H19*, que tem propriedades inibitórias em relação ao IGF2. Normalmente o gene *H19* se encontra com imprinting paterno (metilado/inativo na cópia paterna e ativo na cópia materna). Foi descoberto que um sub-grupo dos pacientes com a síndrome

de Silver-Russell (uma síndrome caracterizada por retardo no crescimento pré e pós-natal, entre outros sintomas), têm defeitos de metilação neste gene, resultando em desmetilação da cópia paterna.¹⁸ Assim, os indivíduos ficam com inibição excessiva do IGF2, e conseqüentemente com crescimento retardado. Comparativamente, o oposto ocorre na síndrome de Beckwith-Wiedemann, com hipermetilação do *H19* e assim hiperativação do IGF2 pela falta do inibidor.¹⁹ Apropriadamente, o fenótipo de pacientes com a síndrome de Beckwith-Wiedemann é caracterizado por gigantismo.²⁰ Desta forma pode-se observar os resultados patológicos da perda da balança mantida pela luta entre os sexos, resultando em crescimento retardado (quando o perfil de imprinting materno é forte demais), ou hiper crescimento (em situação oposta).

Essas são as causas principais das síndromes de Silver-Russell e Beckwith-Wiedemann, no entanto a primeira também em alguns casos é associada à isodissomia uniparental materna no cromossomo 7p11.2 (o gene chave nesta localização é desconhecido). Em até 50% dos casos, a causa da doença é desconhecida. Quanto à síndrome de Beckwith-Wiedemann existem casos associados com mutações de ponto nos genes *NSD1* e *CDKN1C*.

Conclusão

O imprinting genômico apresenta-se como um fenômeno normal e essencial para o processo evolutivo, definindo características importantes para a adaptação da espécie ao meio. Acontece que ao mesmo tempo em que se faz essencial, o imprinting também pode vir acompanhado de erros decorrentes de mutações dos genes que sofrem imprinting, não se evidenciando alterações naqueles com o alelo “silenciado” acometido, porém com alterações fenotípicas importantes naqueles com mutação no alelo ativo.

As síndromes irmãs aparecem como exemplo prático de imprinting com mutação gênica ao mesmo tempo em que demonstram que exceções à herança mendeliana de fato ocorrem e devem, portanto, ser levadas em consideração pelos profissionais de saúde.

No contexto clínico o entendimento do processo de imprinting genômico faz-se essencial para que a equipe de saúde inicie uma correta investigação das diversas síndromes associadas a este fenômeno, e conseqüentemente consiga estabelecer as medidas necessárias para o tratamento e suporte dos pacientes acometidos.

Referências

1. Nussbaum R, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson Genetics in Medicine. 7 ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.

2. Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet.* 2007; 8(4):253-62.
3. Mazzi EA, Soliman KF. Basic concepts of epigenetics: impact of environmental signals on gene expression. *Epigenetics.* 2012; 7(2):119-30.
4. Pembrey ME. Time to take epigenetic inheritance seriously. *Eur J Hum Genet.* 2002; 10(11):669-71.
5. Dawson MA, Kouzarides T. Cancer epigenetics: from mechanism to therapy. *Cell.* 2012; 150(1):12-27.
6. Ferguson-Smith AC. Genomic imprinting: the emergence of an epigenetic paradigm. *Nat Rev Genet.* 2011; 12(8):565-75.
7. Lawson HA, Cheverud JM, Wolf JB. Genomic imprinting and parent-of-origin effects on complex traits. *Nat Rev Genet.* 2013; 14(9):609-17.
8. Iwasa Y. The conflict theory of genomic imprinting: how much can be explained? *Curr Top Dev Biol.* 1998; 40:255-93.
9. Butler MG. Genomic imprinting disorders in humans: a mini review. *J Assist Reprod Genet.* 2009; 26(9-10):477-86.
10. Varela MC, Fridman C, Koiffmann CP. Diagnosis of patients with Prader-Willi and Angelman Syndromes: the importance of an overall investigation. *Genet Mol Biol.* 2002; 25(1):7-12.
11. Kishino T, Lalonde M, Wagstaff J. UBE3A/E6-AP mutations cause Angelman syndrome. *Nat Genet.* 1997; 15(1):70-3.
12. Sato K, Iwakoshi M, Shimokawa O, Sakai H, Ohta T, Saitoh S, et al. Angelman syndrome caused by an identical familial 1,487-kb deletion. *Am J Med Genet A.* 2007; 143(1):98-101.
13. Reed ML, Leff SE. Maternal imprinting of human SNRPN, a gene deleted in Prader-Willi syndrome. *Nat Genet.* 6(2):163-7.
14. Jay P, Rougeulle C, Massacried A, Moncla A, Matter MG, Malzac P, et al. The human necdin gene, NDN, is maternally imprinted and located in the Prader-Willi syndrome chromosomal region. *Nat Genet.* 1997; 17(3):357-61.
15. Lau JC, Hanel ML, Wevrick R. Tissue-specific and imprinted epigenetic modifications of the human NDN gene. *Nucleic Acids Res.* 2004; 32(11):3376-82.
16. Eggermann T, Begemann M, Binder G, Spengler S. Silver-Russell syndrome: genetic basis and molecular genetic testing. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5:19.
17. Choufani S, Shuman C, Weksberg R. Beckwith-Wiedemann Syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2010; 154C(3):343-54.
18. Rossignol S, Netchine I, Bouc YL, Gicquel C. Epigenetics in Silver-Russell

syndrome. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2008; 22(3):403-14.

19. Kent L, Bowdin S, Kirby GA, Cooper WN, Maher ER. Beckwith-Weidemann Syndrome: a behavioral phenotype-genotype

study. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2008; 147B(7):1295-7.

20. Raju U, Dhulia A, Sharma M. Beckwith Weidemann Syndrome. Med J Armed Forces India. 2004; 60:69-70.