

ZUSAMMENFASSUNG

Die Region 15q11-q13 enthält zwei unterschiedlich geprägte Gencluster, die der koordinierten Kontrolle eines Imprinting-Centers (IC) unterliegen. Das Prader-Willi-Syndrom (PWS) wird durch den Verlust der Expression paternal exprimierter Gene in dieser Region verursacht, die mit Ausnahme von Genen für kleine nukleoläre RNAs (snoRNAs) eine elternspezifisch methylierte Region aufweisen. Der Funktionsverlust des *UBE3A*-Gens, das im Gehirn maternal exprimiert wird, führt zum Angelman-Syndrom (AS). Eine eher seltene Ursache für die Inaktivierung von Genen in dieser Region sind Imprinting-Defekte, die sich durch ein falsches Methylierungsmuster in der gesamten Region 15q11-q13 auszeichnen. In dieser Arbeit wurden vier Patienten mit Verdacht auf PWS bzw. AS vorgestellt, die Methylierungsauffälligkeiten an nur wenigen Loci in 15q11-q13 zeigen, die jedoch nicht direkt mit der Erkrankung in Zusammenhang gebracht werden konnten. Eine mögliche Ursache könnte nicht-korrektes Weiterleiten der Prägung in dieser Region sein.

Das paternal exprimierte *SNURF-SNRPN*-Gen ist Teil des IC und ein sehr komplexer Locus. In den letzten Jahren wurden weitere, nicht-kodierende 3'-Exons identifiziert (Exons 10a bis 20). In der vorliegenden Arbeit wurde nach weiteren exprimierten Sequenzen distal von *SNURF-SNRPN* gesucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass *SNURF-SNRPN* Teil einer komplexen Transkriptionseinheit mit mindestens 151 Exons ist, die in multiplen Spleißvarianten genutzt werden. Eine IC-Deletion auf dem paternalen Chromosom führt zum kompletten Verlust der Expression dieser Transkriptionseinheit, die auch als Wirtsgen für verschiedene snoRNAs dient. Die snoRNA-Gene liegen bis auf wenige Ausnahmen einzeln in den Introns von *SNURF-SNRPN*.

Transkriptvarianten, die die distalsten Exons enthalten, werden präferentiell im Gehirn gebildet. In diesem Bereich überlappt die Transkriptionseinheit in Antisense Orientierung mit dem *UBE3A*-Gen. Die Antisense RNA könnte an der Stilllegung des väterlichen *UBE3A*-Allels im Gehirn beteiligt sein. Im Blut sind diese Transkriptvarianten kaum vorhanden und *UBE3A* wird in diesem Gewebe biallelisch exprimiert.