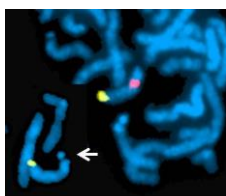


Edita: Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas

Nº 51

Septiembre 2014



## Síndrome de Angelman: Revisión actualizada



M.L. Martínez-Frías<sup>1,2,3</sup>, M.L. Martínez-Fernández<sup>1,3</sup>, E.Bermejo-Sánchez<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup> ECEMC, Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC) – Instituto de Salud Carlos III

<sup>2</sup> Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

<sup>3</sup> CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER) (U724) Instituto de Salud Carlos III

<sup>4</sup> Instituto de Investigación Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Economía y Competitividad.

\*\*\*\*\*

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Angelman (SA) se produce como consecuencia de una alteración del neurodesarrollo, que se manifiesta con un espectro de alteraciones del sistema nervioso central y sus consecuencias físicas, que se presentan con diferentes frecuencias (Tabla 1).

Se ha estimado que la frecuencia del SA es de alrededor de 1 por cada 15.000 niños<sup>1</sup>, por lo que constituye una enfermedad poco frecuente, de las hoy llamadas *enfermedades raras*.

Sin embargo, es un síndrome mucho mejor conocido que otros, posiblemente por varios aspectos: a) su frecuencia es mayor de la que tienen muchos otros síndromes con defectos congénitos; b) sus manifestaciones clínicas pueden ser reconocibles en muchas de las personas afectadas; c) aunque se produce por alteraciones de un solo gen, denominado *UBE3A*, éste se altera por diferentes mecanismos genéticos (Tabla 2), algunos de los cuales (deleciones cromosómicas) se identificaron desde, al menos, los primeros años de la segunda mitad del siglo XX, es decir desde mucho antes de la era molecular, que ha supuesto un enorme incremento del conocimiento de alteraciones genéticas y sus mecanismos.

Tabla 1: Características clínicas del SA y sus % entre los pacientes<sup>5,6</sup>

Presentes Siempre (En el 100%)	-Deficiencia intelectual de grave a profunda -No habla, o sólo alguna palabra, o balbuceo -Alteración de movimientos y desequilibrio - En el comportamiento: - Fácil excitabilidad - Déficit de atención - Hipermotricidad - Se muestra alegre - Frecuentes risas sin causa -Hipopigmentación de la piel
Muy frecuentes (Entre 99-70%)	-Convulsiones -Alteración de Electroencefalograma (EEG) -Boca grande, dientes separados
Frecuentes (Entre 71-34%)	-Microcefalia -Problemas para dormir -Fascinación por el agua -Flexión de los brazos al andar -Hipotonía de tronco en la infancia
Menos frecuentes (Entre 35-15%)	-Babeo -Estrabismo -A ratos mantiene la lengua fuera de la boca
Muy poco frecuentes < 15%	-Escoliosis -Dificultad para alimentación en la infancia -Problemas oculares/visión

Tabla 2: Causas del síndrome de Angelman<sup>5</sup>

Ausencia de expresión del gen <i>UBE3A</i> por:	≈ %
1. Deleción de la región 15q11.2-q13 en el cromosoma recibido de la madre	70
2. Mutación gen <i>UBE3A</i> recibido de la madre	11
3. Disomía uniparental paterna (DUP)	7
4. Defecto del imprinting que silencia el gen <i>UBE3A</i> materno	3
5. Causa desconocida	10

### ¿CUÁL ES EL EFECTO DEL GEN *UBE3A*?

Este gen es uno de los que presentan *imprinting* en los seres humanos; es decir, que en lugar de expresarse las dos copias del gen (alelos) que se reciben de los progenitores (uno del padre y otro de la madre), en ciertos tejidos su expresión se limita a uno, y depende del progenitor del que se recibe<sup>2-3</sup>. Así, en los individuos sanos, los dos alelos del gen *UBE3A* se expresan en la mayoría de los tejidos (aunque quizás se favorece la expresión del materno)<sup>4</sup>, siendo la excepción el cerebro, donde es silenciado el gen *UBE3A* que se recibe del **padre**, mediante un proceso de *imprinting* que implica a las células neuronales, por lo que sólo está activo el gen *UBE3A* del cromosoma materno.

En los pacientes con SA lo que ha ocurrido es que el gen *UBE3A* recibido de la madre también se silencia (no se expresa) en el cerebro, por alguna de las causas que se indican en la Tabla 2. Esto supone que ninguno de los dos alelos del gen *UBE3A* (el del padre y el de la madre) se expresan en el cerebro, dando lugar a una gran deficiencia de la proteína que codifica el gen *UBE3A* (denomina “Ubiquitina Ligasa 3”, o E3A), que es esencial para la función sináptica neuronal, entre otras funciones.

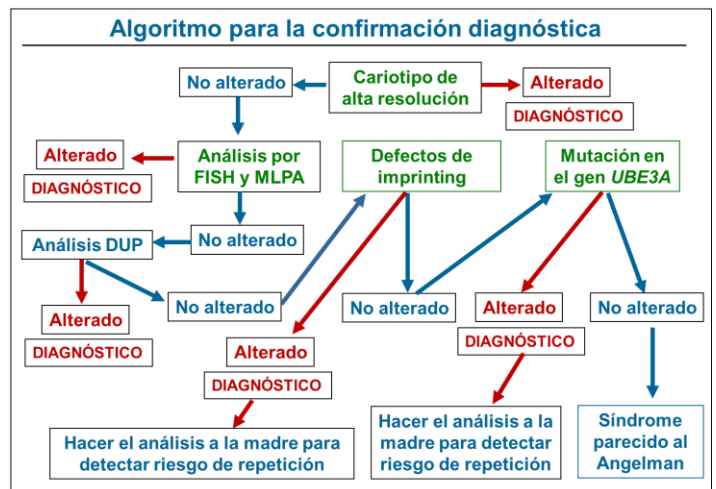
### SITUACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

En la actualidad se están obteniendo muchos avances con el desarrollo de un modelo de ratón que tiene las mismas manifestaciones que el SA. De hecho, puesto que el gen materno mutado *UBE3A* (*Ube3a* en el ratón) no se expresa en el cerebro, se trata de activar la expresión del gen paterno que no tiene alteraciones (porque, aunque está silenciado, es por procesos epigenéticos). Aunque aún hay muchos aspectos por dilucidar, en los ratones con SA se están investigando diferentes sustancias con resultados muy prometedores, para su potencial aplicación en los seres humanos<sup>1,5,6</sup>. Además, esta investigación se está aplicando también a otros síndromes humanos de menor frecuencia, pero que comparten los mecanismos del SA, como por ejemplo

los de Prader-Willi, Pitt-Hopkins, Rett... Un aspecto importante para posibilitar la investigación sobre potenciales tratamientos, es el tipo de mecanismo que produce el SA en cada niño. Así, dentro de las dificultades, es teóricamente más fácil su abordaje cuando el SA se produce por una mutación u otro mecanismo epigenético del gen. Sin embargo, si se produce por la deleción de la región del cromosoma en la que se localiza el gen *UBE3A*, son más los genes cuya pérdida puede producir defectos en cada paciente (dependiendo del tamaño de la deleción) y por distintas vías. Por tanto, es muy importante determinar la causa por la que se produjo el SA en cada paciente, tanto para el diagnóstico como para la investigación de posibles tratamientos.

### ¿CÓMO SE DEBE HACER EL DIAGNÓSTICO?

En el algoritmo siguiente se indica cómo se debería abordar el estudio para la confirmación del síndrome de Angelman, y para el asesoramiento a la familia.



#### Referencias:

- Lalande M, Calciano MA. Molecular epigenetics of Angelman syndrome. *Cell Mol Life Sci.* 2007;64:947-60. Review
- Reik W, Walter J. Genomic imprinting: parental influence on the genome. *Nat Rev Genet.* 2001;2:21-32. Review
- Chamberlain SJ. RNAs of the human chromosome 15q11-q13 imprinted region. *Wiley Interdiscip Rev RNA.* 2013;4:155-66.
- Gustin RM, Bichell TJ, Bubser M, Daily J, Filonova I, Mrelashvili D, Deutch AY, Colbran RJ, Weeber EJ, Haas KF. Tissue-specific variation of Ube3a protein expression in rodents and in a mouse model of Angelman syndrome. *Neurobiol Dis.* 2010 Sep;39(3):283-91
- Bailus BJ, Segal DJ. The prospect of molecular therapy for Angelman syndrome and other monogenic neurologic disorders. *BMC Neurosci.* 2014;15:76. Review
- Duca DG, Craiu D, Boer M, Chiriac SM, Arghir A, Tutulan-Cunita A, Barca D, Iliescu C, Lungeanu A, Magureanu S, Budisteanu M. Diagnostic approach of angelman syndrome. *Maedica (Buchar).* 2013;8:321-7.

#### Agradecimientos:

Al Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad. A las Consejerías de Sanidad de: Cantabria, Castilla y León, Galicia, Principado de Asturias y Región de Murcia. A la Fundación 1000, sobre defectos congénitos.