

## SÍNDROME DE ANGELMAN: ABORDAJE ACTUAL Y EL FUTURO DE LAS TERAPIAS

ERICK SELL<sup>1</sup>, JESSICA HEYMANS<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Neurología Pediátrica, Children's Hospital of Eastern Ontario, Canadá, <sup>2</sup>Estudiante de Medicina, University of Medicine and Health Sciences, Basseterre, St. Kitts and Nevis

**Dirección postal:** Erick Sell, Children's Hospital of Eastern Ontario, 401 Smyth Rd, K1H 8L1, Ottawa, Canada

**E-mail:** esell@cheo.on.ca

### Resumen

El síndrome de Angelman es un grave desorden del neurodesarrollo secundario a disrupción del gen *UBE3A* en el alelo materno del cromosoma 15. Sus manifestaciones son principalmente neurológicas, pero se requiere de un manejo multidisciplinario para su tratamiento. Existen guías por consenso para el manejo clínico adecuado. Actuales ensayos clínicos con oligonucleótidos antisentido prometen, por primera vez, tratar la causa por medio de activación del gen *UBE3A* en el alelo paterno, demostrando efectos clínicos preliminares alentadores. La inoculación del gen *UBE3A* a través de un vector viral ha sido probada en modelos animales y está en vías para futuros ensayos clínicos.

**Palabras clave:** Angelman, terapia genética, oligonucleótidos antisentido, *UBE3A*

### Abstract

*Angelman syndrome: current approach and future therapies*

Angelman syndrome is a severe neurodevelopmental disorder secondary to disruption of the *UBE3A* gene in the maternal allele of chromosome 15. Its manifestations are mainly neurological, but a multidisciplinary management is required for its treatment. There are consensus guidelines available for best clinical management. Current clinical trials with antisense oligonucle-

otides promise, for the first time, to treat the cause by activating the *UBE3A* gene in the paternal allele, showing encouraging preliminary clinical effects. Inoculation of *UBE3A* gene through a viral vector has been tested in animal models and is underway for future clinical trials.

**Key words:** Angelman, genetic therapy, antisense oligonucleotides, *UBE3A*

El síndrome de Angelman (SA) es un desorden grave del neurodesarrollo de origen genético, descrito por Harry Angelman en 1965. Su prevalencia en la niñez es de alrededor de 1/15 000<sup>1</sup>.

En la gran mayoría de los casos (70-80%), el mecanismo genético es la delección del alelo materno del cromosoma 15q11-15q13, afectando el gen *UBE3A* que codifica la ubiquitina ligasa E3A. Esta enzima tiene un rol crítico en la degradación de proteínas intracelulares a través de adjuntar una pequeña molécula (ubiquitina) a manera de etiqueta o rótulo en aquellas proteínas que deben ser degradadas. La acumulación de estas proteínas afecta la plasticidad sináptica, con reducción en la densidad de las espinas dendríticas.

En el cerebro, a diferencia de los otros órganos, el gen *UBE3A* en el alelo paterno del cromosoma 15 esta "silenciado" por una transcripción

antisentido (*UBE3A-ATS*). Debido a esta regulación en la función genética (impronta genética), la ligasa E3A solo es producida a través de la lectura del alelo materno<sup>2</sup>.

Otros mecanismos, aparte de la delección del alelo materno del cromosoma 15, fueron descubiertos durante los años 90s. En 1991 se describió la disomía uniparental que ocurre cuando se recibe los dos alelos paternos (3-5% de los casos), en 1993 la disrupción del centro de impronta genómica donde la actividad del gen depende de su origen parental (3-5% de los casos), y mutaciones en el gen *UBE3A* se descubrieron en 1997 (10-20% de los casos)<sup>3</sup>.

Las principales características incluyen:

- 1- Retraso en el desarrollo psicomotor grave
- 2- Desorden del equilibrio y movimiento:
  - a. Ataxia de la marcha
  - b. Temblor
  - c. Mioclonía
- 3- Comportamiento peculiar:
  - a. Sonrisa o risa frecuente
  - b. Personalidad excitable, hiperactiva
- 4- Mínima o ninguna expresión verbal que contrasta con mejor lenguaje receptivo y comunicación no-verbal

Otras características tal vez ausentes o que no se diagnostican en la infancia, incluyen: prognatismo, sialorrea, hiperreflexia osteotendinosa de miembros inferiores, y la postura de brazos en elevación y flexión durante la marcha.

En general el fenotipo tiende a ser más pronunciado en los casos secundarios a delección comparado con la disomía uniparental.

En casos secundarios a delección se pierden otros genes aparte del *UB3A*, que codifican receptores GABA (*GABRB3*, *GABRA5* y *GABRG3*). Es mucho más común notar la hipopigmentación corporal, ya que el gen *OCA2*, que participa en la formación de melanina, también se pierde en la delección.

El nivel cognitivo varía, pero en general no sobrepasa el equivalente de los 3 años. Los adultos necesitan asistencia para casi todas las necesidades básicas (alimentación, vestimenta, baño). La expectativa de vida no parece estar disminuida, ni hay evidencia de neurodegeneración o mayor riesgo de malignidad<sup>2,4</sup>.

## Abordaje actual

### Clínicas de Angelman

El manejo de los problemas médicos en SA es complejo. Las prioridades varían con la edad y requiere de un equipo multidisciplinario, según el modelo de salud y el acceso de recursos en cada país. Existen guías de manejo médico por consenso que proponen listas de evaluaciones médicas y referencias a especialistas de acuerdo con la edad del paciente<sup>4,5</sup>.

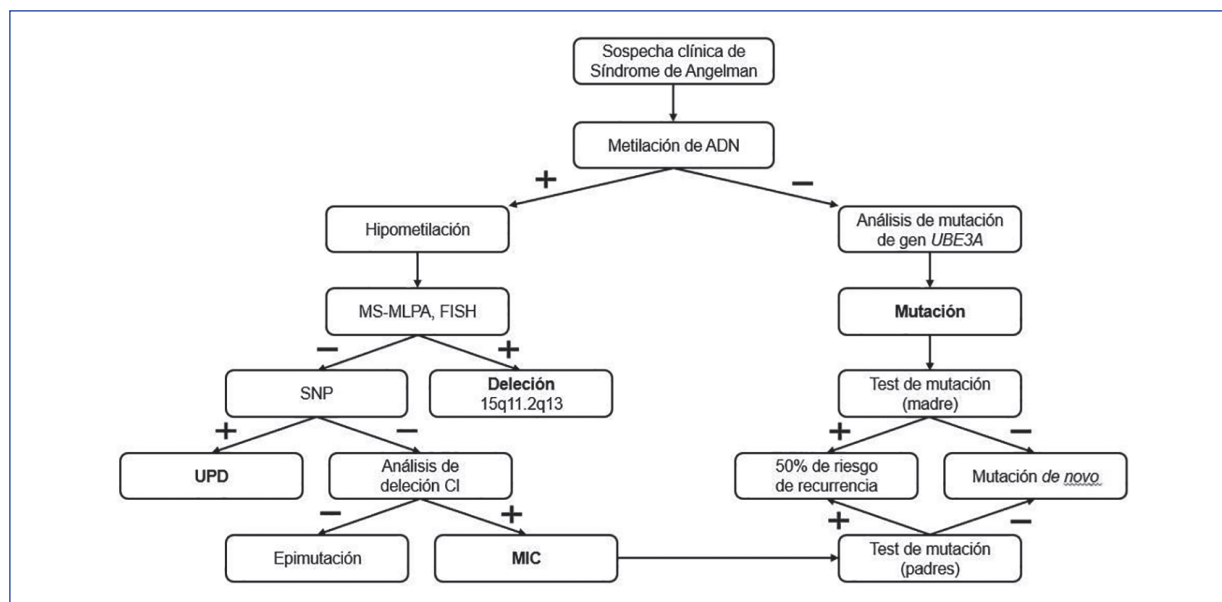
El especialista en genética participa inicialmente para consolidar el diagnóstico y consejería a la familia; pediatría y gastroenterología para los problemas de crecimiento y desórdenes de alimentación más frecuentes en el primer año. Neurología, luego de los 2 - 3 años, cuando se declaran las crisis epilépticas, trastornos del movimiento y trastornos del sueño. Psiquiatría en aquellos casos de problemas más graves de comportamiento. En forma paralela, se necesita fisioterapia, terapia de comportamiento y ortopedia.

### Diagnóstico

La sospecha clínica en los casos de delección suele ser más temprano, antes de los 4 años; la hipopigmentación, ataxia y temblor, que a veces se confunde por crisis epilépticas, induce al médico clínico a pedir un electroencefalograma (EEG) o un panel genético como parte de las investigaciones del retraso psicomotor.

El patrón del EEG muestran ondas lentas de alto voltaje inicialmente en regiones posteriores, difícil de pasar por alto. La microcefalia con occipucio plano es más común en aquellos con delección, pero su ausencia no descalifica el diagnóstico de SA.

El diagnóstico genético es imperativo, no solo para corroborar el diagnóstico clínico, sino también para guiar la consejería genética, pues hay casos de mutación o de microdelección del centro de impronta genética (CIG) que conllevan un riesgo de recurrencia en un siguiente embarazo del 50%. En estos casos se deben hacer análisis por mutación a la madre o análisis por delección del CIG a los padres (Fig. 1)<sup>4</sup>.

**Figura 1** | Algoritmo de estudios genéticos frente a la sospecha clínica de síndrome de Angelman

MS-MLPA: methylation specific multiplex ligation dependent probe amplification; FISH: fluorescence in situ hybridization; SNP: single nucleotide polymorphism; UPD: uniparental disomy; CI: centro de impronta; MIC: microdeleción del centro de impronta

### Alimentación, crecimiento y desarrollo

La hipotonía contribuye al cierre inadecuado al amamantar que, sumado a protrusión de la lengua e incoordinación para deglutir, puede llevar a falla para progresar.

Aproximadamente el 80% de los niños caminan independientemente entre los 3.5 a 4 años.

No hay retraso en la pubertad. La valoración por ginecología es necesaria al decidir si suprimir la menstruación y el impacto sobre la salud ósea. No hay evidencia de inmunodeficiencia o contraindicaciones para recibir inmunizaciones. Puede haber una menor tolerancia al calor y deshidratación.

El reflujo gastroesofágico y el estreñimiento crónico son muy frecuentes (80%) y agravan los trastornos de conducta y el sueño.

El diagnóstico de autismo es muy infrecuente en SA, muchas veces inspirado por un esfuerzo común entre padres y equipo evaluador por procurar acceso a terapias. El análisis aplicado de comportamiento (AAC) puede ser muy útil para establecer la rutina de ir al baño que se logra en un 35-75% de los casos<sup>4,5</sup>.

La sialorrea tiende a mejorar con la edad. Medicamentos anticolinérgicos como el glico-

pirrolato o la atropina en colirio generalmente no funcionan bien. Inyecciones glandulares con toxina botulínica o ligadura de conducto salival rara vez son necesarias.

Los problemas del sueño afectan a más del 80% de los casos y afectan la calidad de vida de toda la familia. Múltiples despertares durante la noche o en la madrugada pueden ser facilitados por factores como cambios de rutina, reflujo gastroesofágico o ansiedad. Establecer una rutina de sueño, uso de camas con encierro, en un cuarto fresco, ventilado y muy oscuro, ayuda. La melatonina puede inducir el sueño, pero rara vez es suficiente. Medicamentos como trazodona, mirtazapina, gabapentina son eficaces. En aquellos casos cuando también hay problemas de comportamiento, quetiapina y risperidona pueden ayudar para ambos problemas<sup>6</sup>.

### Epilepsia y trastornos del movimiento

La epilepsia es más temprana y mucho más común en los casos de deleción (90%) y debuta alrededor de los 2 años. Las crisis tienden a mermar en la pubertad y desaparecen luego de los 16 años en más de un 65% de los casos<sup>7,8</sup>.

Se presentan múltiples tipos de crisis, excepto los espasmos infantiles que son sumamente raros. Fenobarbital, carbamazepina, fenitoína o vigabatrina empeoran las crisis; se prefiere iniciar con benzodiacepinas (Tabla 1). La dieta cetogénica es particularmente efectiva<sup>9,10</sup>.

El estatus epiléptico no convulsivo (EENC) se manifiesta como un estado de disminución marcada del estado de alerta, conducta paradójicamente muy pasiva, que puede durar horas o días si no se trata. Algunas veces el EENC se presenta con mioclonías frecuentes, conocido como estatus mioclónico en encefalopatías no progresivas<sup>4,11</sup>.

El temblor y la ataxia troncal/apendicular se notan en edad temprana. Los cannabinoides son populares, ya que pueden tener algún efecto positivo no solo para el control de crisis, sino también para el sueño, la conducta y tal vez para las mioclonías. Se destacan las mioclonías no epilépticas, que son más frecuentes conforme avanza la edad y no responden tan bien como las epilépticas a las benzodiacepinas<sup>4,8</sup>.

**Otros problemas comunes**

Oftalmología: El astigmatismo es el error de refracción más corriente. El estrabismo es muy común, pero medidas como parchar un ojo o anteojos de prescripción, pocos niños son capaces de usarlos. De ahí que alrededor de un 30% de los casos van a requerir cirugía, como recesión bilateral del recto lateral, con buena respuesta. El albinismo óculo-cutáneo se presenta cuando además de la delección en el alelo materno, hay una mutación en el gen OCA2 en el alelo pater-

no, y se manifiesta con nistagmo congénito e hipopigmentación del iris, retina e hipoplasia de la fovea<sup>4,12</sup>.

Ortopedia: Se debe considerar el examen de densidad ósea y suplementación diaria con vitamina D cuando hay mayor riesgo de osteoporosis por sedentarismo, ciertos anticonvulsivantes, o dieta cetogénica. Limitación en la dorsiflexión, pronación compensatoria de los pies y flexión parcial de rodillas genera la típica marcha agachada. Esto se da en más del 60% de los casos y mejora con el uso de ortesis. La cirugía o el bótox debe considerarse con cuidado pues los resultados y la recuperación tienden a no ser buenos. La incidencia de escoliosis (principalmente torácica) aumenta con la edad, de un 30% en la niñez a un 70% en la edad adulta. El manejo es similar al paciente neurotípico, con uso de ortesis toracolumbares o cirugía<sup>4,8</sup>.

**El futuro de las terapias**

En los últimos 20 años se condujeron varios ensayos clínicos, desafortunadamente fallidos. Los más relevantes entre 2004 al 2021 fueron:

Levodopa/carbidopa (marcha, función motora), minociclina (comportamiento, cognición) ácido fólico, betaína, metafolina, creatina, y vitamina B12, (aumentar metilación de UBE3A-ATS), gaboxadol (agonista receptor GABA-A)<sup>4</sup>.

En el año 2015, se publicaron estudios en modelos murinos de AS, demostrando que se puede revertir el mecanismo de impronta génica y que la reactivación postnatal del gen UBE3A en el alelo paterno puede mejorar varios de los déficits neurológicos observados en los roedores,

**Tabla 1** | Tipo de problema neurológico y opciones farmacológicas comúnmente utilizadas

Problema	Fármaco
Crisis epilépticas	
Ausencias	Etosuximida, levetiracetam, DC
Focales motoras	Clobazam, levetiracetam, DC, lamotrigina, topiramato
Tónico - clónicas bilaterales	Clobazam, levetiracetam, DC, lamotrigina, topiramato
Mioclónicas	Clobazam, clonazepam, levetiracetam, DC
Atónicas	Etosuximidias, levetiracetam, DC
EENC	Diazepam, etosuximida
Desorden del sueño	Gabapentina, trazodona, mirtazapina, clonidina
Desorden del comportamiento	Buspirona, risperidona, ISRS

DC: dieta cetogénica; EENC: estatus epiléptico no convulsivo; IRSS: inhibidores selectivos de recaptación de serotonina

como mejoría en la función motora y la cognición<sup>13,14</sup>.

Los oligonucleótidos antisentido (ASO) son fragmentos cortos de ácido nucleico diseñado con una secuencia complementaria al *UBE3A-ATS* y que previene la inhibición de su transcripción, permitiendo así la expresión de *UBE3A* en el alelo paterno (Fig. 2).

Tres estudios clínicos en fase 1-2 están demostrando seguridad en la aplicación intratecal de ASO en varias cohortes de pacientes mayores de 1 año. Los participantes requieren de punción lumbar trimestral y aunque no se han completado estudios de fase 3 controlados con placebo, hay evidencia preliminar que sugiere mejoría clínica.

Los principales indicadores de gravedad utilizados actualmente en ensayos con ASO en AS son: presencia de vocalización, número de palabras o aproximación de palabras, comunicación no verbal, sueño, comportamiento, motora gruesa, motora fina. Se analiza además el número de crisis y reducción de la frecuencia delta de alto voltaje en el EEG, Bayley 4, Vineland, ORCA (co-

municación descrita por observador), impresión clínica global (CGI).

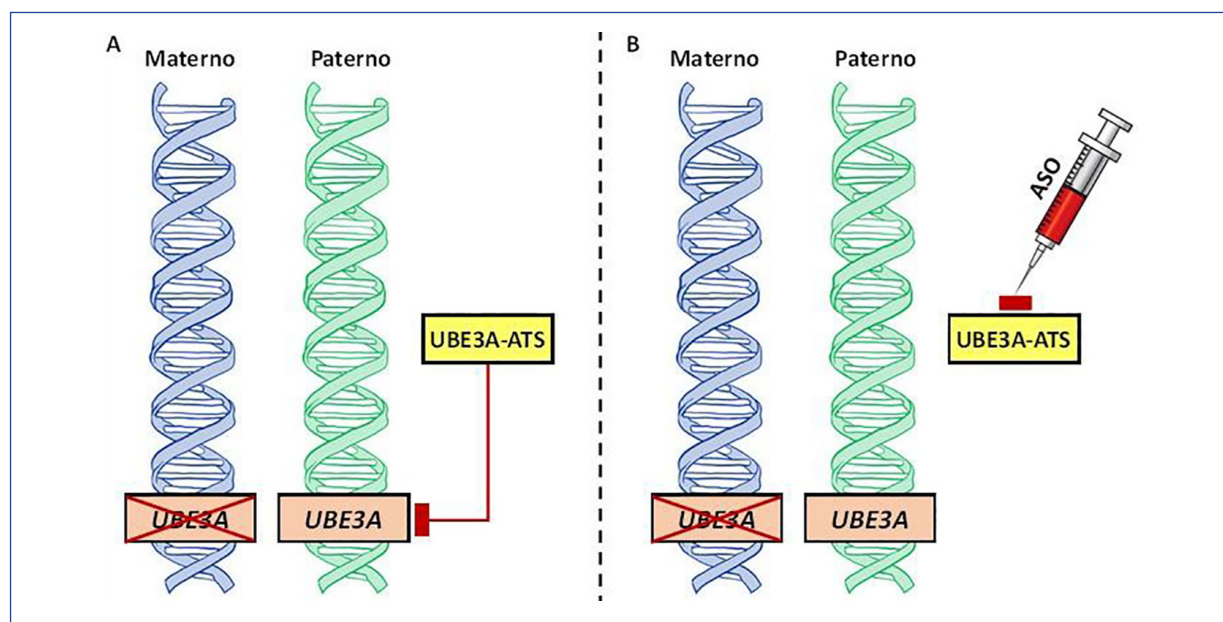
Otras dos terapias se han desarrollado en modelos animales demostrando eficacia, con miras a implementarse en ensayos clínicos a corto plazo. Estas permitirían un efecto permanente sin necesidad de inyecciones trimestrales. El principal obstáculo para poder llevar estas terapias a ensayo clínico está en la distribución en el cerebro (en modelo murino se inyecta directamente en el parénquima cerebral) y la regulación de la cantidad de proteína que se produce.

1. Terapia génica, utilizando un vector viral, el virus asociado al adenovirus (AAV) se empaqueta una secuencia circular de ADN en la cápside viral. La neurona infectada usa el ADN que contiene el *UBE3A* para producir ARN y proteína ubiquitina ligasa E3A<sup>15</sup>.

2. Reactivación utilizando CRIPR/Cas9, una pequeña secuencia de ARN se inocula utilizando AAV, y bloquea permanentemente la transcripción de *UBE3A-ATS*<sup>16</sup>.

Si bien es cierto que hay evidencia de que estas terapias tienen beneficio clínico a distintas eda-

**Figura 2** | A: Mutación del gen *UBE3A* en el alelo materno del cromosoma 15 y transcripción anti sentido *UBE3A* (*UBE3A-ATS*) que previene la lectura en el alelo paterno. B: Fragmentos cortos de ácido nucleico diseñado con una secuencia complementaria al *UBE3A-ATS* y que previene la su transcripción, permitiendo así la expresión de *UBE3A* en el alelo paterno



ASO: oligonucleótidos antisentido

des según modelos animales, el efecto es superior cuanto más temprano se ha implementado<sup>17</sup>.

Finalmente, ya se está por añadir el AS a las pruebas de tamizaje neonatal para tratar tan temprano como sea factible y así obtener un efecto clínico más notable<sup>18</sup>.

## Conclusiones

Futuras terapias como ASO y terapia génica prometen por primera vez el tratamiento de la causa, más que los síntomas en los pacientes con síndrome de Angelman, con mejor pronóstico de calidad de vida para ellos y sus familias.

Mientras tanto, las guías actuales de abordaje clínico facilitan la elección de terapias más eficaces, con menores efectos secundarios. Ensayos clínicos de terapia génica prometen un mayor impacto en la historia natural del síndrome y un impacto funcional semejante al observado en otros desórdenes genéticos.

---

**Agradecimientos:** Agradecemos a la Academia Iberoamericana de Neurología Pediátrica (AINP) por su apoyo.

---

**Conflicto de intereses:** El Dr. Sell participa en ensayo clínico financiado por Ultragenyx.

## Bibliografía

1. Angelman H. 'Puppet' Children. A report of three cases. *Dev Med Child Neurol* 1965; 7: 681-8.
2. Williams CA, Peters SU. Calculator SN. Facts About Angelman Syndrome. En: Angelman Syndrome, 7<sup>th</sup> ed. USA: Angelman Syndrome Foundation, Inc. 2009, p 2-12.
3. Maranga C, Fernandes TG, Bekman E, Teixeira da Rocha S. Angelman syndrome: a journey through the brain. *FEBS J* 2020; 287: 2154-75.
4. Duis J, Nespeca M, Summers J, et al. A multidisciplinary approach and consensus statement to establish standards of care for Angelman syndrome. *Mol Genet Genomic Med* 2022; 10: e1843.
5. Summers J. Neurodevelopmental outcomes in children with Angelman syndrome after 1 year of behavioral intervention. *Dev Neurorehabil* 2012; 15: 239-52.
6. Hanzlik E, Klinger S, Carson R, Duis J. Mirtazapine for sleep disturbances in Angelman syndrome: a retrospective chart review of 8 pediatric cases. *J Clin Sleep Med* 2020; 16, 591-5.
7. Khan N, Cabo R, Tan W, Tayag R, Bird L. Healthcare burden among individuals with Angelman syndrome: Findings from the Angelman Syndrome Natural History Study. *Mol Genet Genomic Med* 2019; 7: e00734.
8. Larson A, Shinnick J, Shaaya E, Thiele E, Thibert R. Angelman syndrome in adulthood. *Am J Med Genet A* 2015; 167A: 331-44.
9. Thibert R, Larson A, Hsieh D, Raby A, Thiele E. Neurologic manifestations of Angelman syndrome. *Pediatr Neurol* 2013; 48, 271-9.
10. Shaaya E, Grocott O, Laing O, Thibert R. Seizure treatment in Angelman syndrome: A case series from the Angelman syndrome clinic at Massachusetts General Hospital. *Epilepsy Behav* 2016; 60: 138-41.
11. Caraballo R, Cersosimo R, Espeche A, Arroyo H, Fejerman N. Myoclonic status in nonprogressive encephalopathies: Study of 29 cases. *Epilepsia* 2007; 48: 107-13.
12. Forster-Gibson C, Berg J, Korossy M. Health Watch Table-Angelman Syndrome 2015. En: [https://ddprimarycare.surreyplace.ca/wp-content/uploads/2018/03/HWT\\_Angelman.pdf](https://ddprimarycare.surreyplace.ca/wp-content/uploads/2018/03/HWT_Angelman.pdf); consultado junio 2024.
13. Tan WH. Angelman Syndrome foundation 2024. En: <https://www.angelman.org/studies/angelman-syndrome-natural-history-study>; consultado junio 2024.
14. Meng L, Ward AJ, Chun S, Bennett CF, Beaudet AL, Rigo F. Towards a therapy for Angelman syndrome by targeting a long non-coding RNA. *Nature* 2015; 19: 409-12.
15. Daily JL, Nash J, Jinwal U, et al. Adeno-associated virus-mediated rescue of the cognitive defects in a mouse model for Angelman syndrome. *PLoS One* 2011; 6: e27221.
16. Wolter JM, Mao H, Fragola G, Simon JM, Krantz JL, Bazick HO. Cas9 gene therapy for Angelman syndrome traps Ube3a-ATS long non-coding RNA. *Nature* 2020; 587: 281-4.
17. Silva-Santos S, Van Woerden G, Bruinsma C, et al. Ube3a reinstatement identifies distinct developmental windows in a murine Angelman syndrome model. *J Clin Invest* 2015; 125: 2069-76.
18. Godler D, Ling L, Gamage D, et al. Feasibility of screening for chromosome 15 imprinting disorders in 16 579 newborns by using a novel genomic workflow. *JAMA Netw Open* 2022; 5:e2141911.