

Revisión de la literatura

Relación genotipo-fenotipo: Impacto de las mutaciones en el Gen UBE3A en las manifestaciones clínicas del Síndrome de Angelman.

Genotype-Phenotype Relationship: Impact of Mutations in the UBE3A Gene on the Clinical Manifestations of Angelman Syndrome.

Viviana Andrea Bernal-Cano^{1,a}, Juan Felipe Botero-Mosquera^{2,a}, Juan Pablo Beltrán-Montoya^{2,a},
Andrés Zúñiga-Bahamón^{3,a}.

1. Médica.
2. Médico.
3. Biólogo, Magíster en Ciencias Biomédicas,
Doctor en Ciencias Biomédicas, Profesor
Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.

a. Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Viviana Andrea Bernal Cano
ORCID ID <https://orcid.org/0009-0007-6123-1370>
Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).
E-mail: vivianabernal@javerianacali.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 03 de julio de 2024.
ACEPTADO: 14 de enero de 2026.

RESUMEN

Objetivo: Determinar si las diferentes mutaciones en el gen UBE3A influyen de manera diferencial en la gravedad y diversidad de las manifestaciones clínicas del síndrome de Angelman (SA), con el propósito de identificar correlaciones genotipo-fenotipo específicas. **Materiales y métodos:** Se realizó una revisión de la literatura científica siguiendo las directrices de la Declaración PRISMA mediante búsquedas en las bases de datos Medline, Scopus y Web of Science. Se emplearon los términos de búsqueda: "Angelman syndrome", "UBE3A", "genotype-phenotype", "variants" y "phenotype". Se incluyeron estudios clínicos y revisiones publicados entre 2009 y 2024 en inglés o español que reportaran características clínicas en pacientes con SA y alteraciones moleculares documentadas. **Resultados:** Se identificaron siete artículos que cumplieron con los criterios de inclusión. Los hallazgos evidencian que las deleciones en la región cromosómica 15q11-q13 se asocian con el fenotipo más grave (epilepsia severa, ausencia total del lenguaje expresivo y mayor discapacidad intelectual). Por su parte, la disomía uniparental paterna (UPD) y los defectos del centro de impronta (ICD) presentan fenotipos comparativamente más leves. Las mutaciones puntuales en el gen UBE3A exhiben la mayor variabilidad fenotípica intragénica. Manifestaciones como la epilepsia, los trastornos del sueño y las alteraciones del comportamiento mostraron una correlación significativa con el subtipo molecular. **Conclusiones:** Existe una correlación genotipo-fenotipo demostrable en el SA: las deleciones se asocian consistentemente con fenotipos de mayor gravedad, mientras que las mutaciones puntuales en UBE3A y las alteraciones del centro de impronta presentan una mayor variabilidad clínica. La caracterización molecular temprana resulta fundamental para orientar el pronóstico, personalizar el seguimiento clínico y fundamentar el asesoramiento genético.

Palabras clave: Síndrome de Angelman, genotipo, impronta genómica, UBE3A, fenotipo, epigenética.

ABSTRACT

Objective: To determine whether different mutations in the UBE3A gene differentially influence the severity and diversity of clinical manifestations in Angelman syndrome (AS), with the purpose of identifying specific genotype-phenotype correlations. **Materials and methods:** A scientific literature review was conducted following the PRISMA Statement guidelines by searching the Medline, Scopus, and Web of Science databases. The search terms used were: "Angelman syndrome", "UBE3A", "genotype-phenotype", "variants", and "phenotype". Clinical studies and reviews published between 2009 and 2024 in English or Spanish reporting clinical characteristics in patients with AS and documented molecular alterations were included. **Results:** Seven articles meeting the inclusion criteria were identified. Findings show that deletions in the 15q11-q13 chromosomal region are associated with the most severe phenotype (severe epilepsy, total absence of expressive language, and greater intellectual disability). On the other hand, paternal uniparental disomy (UPD) and imprinting center defects (ICD) present comparatively milder phenotypes. Point mutations in the UBE3A gene exhibit the greatest intragenic phenotypic variability. Manifestations such as epilepsy, sleep disorders, and behavioral alterations showed a significant correlation with the molecular subtype. **Conclusions:** There is a demonstrable genotype-phenotype correlation in AS: deletions are consistently associated with higher severity phenotypes, whereas point mutations in UBE3A and imprinting center alterations display greater clinical variability. Early molecular characterization is essential to guide prognosis, personalize clinical follow-up, and inform genetic counseling.

Key words: Angelman syndrome, genotype, genomic imprinting, UBE3A, phenotype, epigenetics.

Bernal-Cano VA, Botero-Mosquera JF, Beltrán-Montoya JP, Zúñiga-Bahamón A. Relación genotipo-fenotipo: Impacto de las mutaciones en el Gen UBE3A en las manifestaciones clínicas del Síndrome de Angelman. *Salutem Scientia Spiritus* 2026; 12(3):47-52.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar.

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Angelman (SA) es un trastorno del neurodesarrollo de origen genético, descrito por primera vez por Harry Angelman en 1965 a partir de tres casos pediátricos con características clínicas superponibles: marcha atáxica, ausencia de lenguaje expresivo, epilepsia y un estado de ánimo persistentemente eufórico.¹ Desde su descripción inicial, el SA se ha reconocido como una entidad clínica bien delimitada, con una prevalencia estimada de 1 en 12.000 nacimientos.²

Desde el punto de vista molecular, el SA es consecuencia de la pérdida de función del alelo materno del gen UBE3A, ubicado en el locus 15q11-q13, que codifica la ubiquitina ligasa E3A: una enzima central en la vía de ubiquitinación proteosómica, responsable de marcar proteínas específicas para su degradación por el proteasoma. Las mutaciones en este gen, ya sean deleciones, mutaciones puntuales o alteraciones en el patrón de impronta, interfirieron con la actividad catalítica normal de la ubiquitina ligasa E3A, lo que produjo una disrupción en la degradación de proteínas y en la regulación del metabolismo celular neuronal.^{3,4}

Esta disfunción en la vía de ubiquitinación desencadenó una cascada de alteraciones moleculares y celulares que se tradujeron en las manifestaciones clínicas características del síndrome. Entre ellas destacaron el retraso en el desarrollo neuropsicomotor con compromiso significativo de las habilidades motoras y cognitivas desde la infancia temprana, la ausencia o retraso marcado en la adquisición del lenguaje expresivo, la hipotonía muscular y la presencia de movimientos estereotipados como el aleteo de manos.^{4,5}

La particularidad fisiopatológica de UBE3A radicó, además, en su sometimiento a impronta genómica específica de tejido: en las neuronas, el alelo paterno permanece epigenéticamente silenciado mediante metilación diferencial, de modo que la función de la proteína depende de forma exclusiva de la copia materna. Esta asimetría alélica explicó por qué únicamente las alteraciones en el cromosoma 15 materno y no en el paterno generaban el fenotipo de Angelman, y constituyó el fundamento molecular de la diversidad de mecanismos causales del síndrome.^{2,3}

Se conocen cuatro mecanismos moleculares principales que causaban SA (Tabla 1): 1. Deleción intersticial de la región 15q11-q13 en el cromosoma materno, presente en aproximadamente el 70% de los casos; 2. Mutación de pérdida de función en el gen UBE3A del cromosoma 15 materno (~10%); 3. Disomía uniparental paterna (UPD), en la que ambas copias del cromosoma 15 son de origen paterno (~3-7%); y 4. Defecto del centro de impronta (ICD), que silencia el alelo materno adoptando un patrón de metilación paterno (~3-5%). Un 10-15% adicional de casos presentó rasgos clínicos compatibles con SA sin identificación de una alteración genética causal en los estudios moleculares disponibles.^{3,4}

Tabla 1. Mecanismos moleculares del síndrome de Angelman y frecuencia estimada.

Mecanismo	Descripción	Frecuencia	Fenotipo relativo
Deleción 15q11-q13 materna	Pérdida de la región que contiene UBE3A y genes adyacentes	~65-75%	Grave
UBE3A mutación puntual	Variantes de pérdida de función, missense, nonsense o de splicing en UBE3A materno	~10%	Variable
Disomía uniparental paterna (UPD)	Ambas copias del cromosoma 15 heredadas del padre	~3-7%	Moderado-leve
Defecto del centro de impronta (ICD)	Silenciamiento epigenético del alelo materno 15q11-q13	~3-5%	Moderado-leve
Etiología no identificada	Rasgos clínicos de SA sin alteración molecular detectable	~10-15%	Variable

Fuente: elaboración propia con base en Yang *et al*, 2021; Bird, 2014; Mabb *et al*, 2011.

Estudios previos habían comenzado a documentar correlaciones entre el mecanismo molecular causal y el perfil clínico resultante. Yang *et al*³ demostraron, en una cohorte de 187 pacientes, que las deleciones se asocian de manera sistemática con fenotipos más severos en términos de epilepsia, discapacidad intelectual y ausencia de lenguaje expresivo. Keute *et al*⁶ confirmaron diferencias estadísticamente significativas en el desarrollo psicomotor entre los distintos subtipos moleculares. A pesar de estos avances, la literatura en español era escasa y no existía una revisión sistemática reciente que sintetizara los hallazgos de correlación genotipo-fenotipo desde una perspectiva integradora.

Teniendo en cuenta lo anterior, se realizó una revisión de la literatura con búsqueda sistematizada con el objetivo de determinar si las diferentes mutaciones genéticas en el gen UBE3A influían de manera diferencial en las manifestaciones clínicas del SA, y de caracterizar los patrones de correlación genotipo-fenotipo documentados en la literatura científica reciente.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y alcance del estudio

Se realizó una revisión sistemática de la literatura siguiendo las directrices de la Declaración PRISMA (del inglés, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). El objetivo de la revisión fue evaluar la correlación genotipo-fenotipo en el síndrome de Angelman (SA) considerando todos los subtipos moleculares conocidos que involucran al gen UBE3A o a la región 15q11-q13 sometida a impronta genómica: delección materna 15q11-q13, mutaciones puntuales en UBE3A, disomía uniparental paterna (UPD) y defecto del centro de impronta (ICD). Se optó por incluir todas las etiologías genéticas del SA dado que la correlación genotipo-fenotipo solo pudo establecerse de forma robusta mediante la comparación entre subtipos moleculares; restringir el análisis a las mutaciones puntuales de UBE3A habría impedido contextualizar la variabilidad fenotípica intragénica en relación con el resto del espectro clínico del síndrome. La búsqueda bibliográfica se realizó entre marzo y mayo del año 2024.

Estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas independientes en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus y Web of Science. Para construir los algoritmos de búsqueda se utilizó vocabulario controlado (MeSH en PubMed) combinado con términos libres, con el fin de maximizar la sensibilidad y evitar la exclusión de artículos relevantes que emplearan denominaciones alternativas para los conceptos clave.

En particular, se evitó restringir la búsqueda al término “*clinical manifestations*” de forma exclusiva, ya que muchos artículos emplean equivalentes como “*phenotype*”, “*clinical features*”, “*clinical presentation*” o simplemente “*manifestations*”. Del mismo modo, para las alteraciones moleculares se incluyeron los términos “*mutations*», “*variants*”, “*polymorphisms*” y “*deletions*” a fin de capturar la terminología heterogénea empleada en la literatura. A continuación, se presentan los algoritmos de búsqueda específicos utilizados en cada plataforma (Tabla 2).

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

Estudios clínicos, cohortes, series de casos (≥ 5 pacientes) y revisiones sistemáticas que reportaran manifestaciones clínicas en pacientes con SA y subtipo molecular documentado; publicados entre enero de 2009 y diciembre de 2024; idiomas inglés o español; acceso al texto completo.

Criterios de exclusión:

Reportes de caso único o series con menos de cinco pacientes sin datos comparativos entre subtipos; estudios que abordaran exclusivamente aspectos terapéuticos o de laboratorio sin datos

Tabla 2. Algoritmos de búsqueda por base de datos

Base de datos	Algoritmo de búsqueda
PubMed / MEDLINE	("Angelman Syndrome"[MeSH Terms] OR "Angelman syndrome"[tiab]) AND ("UBE3A"[tiab] OR "UBE3A gene"[tiab] OR "ubiquitin protein ligase E3A"[tiab]) AND ("genotype"[tiab] OR "genotype-phenotype"[tiab] OR "phenotype"[tiab] OR "clinical features"[tiab] OR "clinical manifestations"[tiab] OR "clinical presentation"[tiab]) AND ("mutations"[tiab] OR "variants"[tiab] OR "deletions"[tiab] OR "polymorphisms"[tiab] OR "imprinting"[tiab] OR "uniparental disomy"[tiab]) Filtros aplicados: Fecha de publicación 2009–2024; Idioma: inglés, español.
Scopus	TITLE-ABS-KEY("Angelman syndrome") AND TITLE-ABS-KEY("UBE3A" OR "UBE3A gene" OR "ubiquitin ligase E3A") AND TITLE-ABS-KEY("genotype" OR "phenotype" OR "clinical features" OR "clinical manifestations" OR "clinical presentation") AND TITLE-ABS-KEY("mutation" OR "variant" OR "deletion" OR "uniparental disomy" OR "imprinting defect" OR "polymorphism") Filtros aplicados: Año 2009–2024; Áreas: Medicine, Biochemistry, Genetics and Molecular Biology.
Web of Science	TS=("Angelman syndrome") AND TS=("UBE3A" OR "UBE3A gene" OR "ubiquitin protein ligase E3A") AND TS=("genotype" OR "phenotype" OR "clinical features" OR "clinical manifestations" OR "clinical presentation") AND TS=("mutation*" OR "variant*" OR "deletion*" OR "uniparental disomy" OR "imprinting" OR "polymorphism*") Filtros aplicados: Período 2009–2024; Categorías: Genetics Heredity, Clinical Neurology, Pediatrics.

tiab: título y resumen; MeSH: Medical Subject Headings; TS: topic search (título, resumen, palabras clave).

fenotípicos clínicos; artículos que no distinguieran el subtipo molecular del SA; capítulos de libro, resúmenes de congreso, editoriales u opiniones de expertos.

Selección de estudios y extracción de datos

Tras la búsqueda inicial, dos revisores evaluaron de forma independiente los títulos y resúmenes mediante un formulario de cribado predefinido. Los artículos preseleccionados fueron

revisados a texto completo por ambos revisores. Los desacuerdos se resolvieron mediante discusión y consenso. Se extrajeron los siguientes datos de cada artículo incluido: autor(es) y año de publicación, diseño del estudio, número de pacientes, subtipo o subtipos moleculares analizados, manifestaciones clínicas reportadas (epilepsia, desarrollo psicomotor, lenguaje expresivo, trastornos del sueño, comportamiento y otras), método de diagnóstico molecular y edad de los participantes al momento del estudio.

Consideraciones éticas

Esta revisión sistemática se fundamentó exclusivamente en datos provenientes de artículos científicos publicados previamente, sin implicar reclutamiento de participantes humanos, acceso a registros clínicos individuales ni manejo de información personal identificable. Por lo tanto, no requirió evaluación por un comité de ética institucional. Se respetaron en todo momento los principios de rigor metodológico, transparencia, reproducibilidad y citación adecuada de las fuentes.

RESULTADOS

La búsqueda inicial identificó 247 referencias. Tras eliminar duplicados (n=38) y aplicar los criterios de inclusión y exclusión sobre títulos y resúmenes (n=189 excluidos), se revisaron 20 artículos a texto completo. De estos, 13 fueron excluidos por no reportar distinción entre subtipos moleculares (n=6), por ser reportes de caso único sin caracterización fenotípica sistemática (n=4) o por no tener acceso al texto completo (n=3). En total, siete artículos cumplieron todos los criterios de inclusión y fueron incorporados a esta revisión. La Tabla 3 resume los hallazgos principales de los estudios incluidos, organizados por diseño del estudio, número de participantes del estudio, tipo de alteración molecular y manifestaciones clínicas relevantes para el objetivo del estudio.

Correlaciones genotipo-fenotipo identificadas

Deleción 15q11-q13 materna:

Este subtipo presentó de manera consistente el fenotipo más grave en todos los estudios revisados. Yang *et al*⁵ reportaron una frecuencia de epilepsia superior al 80% en pacientes con deleción, frente al 62% en mutaciones puntuales de UBE3A. Muñoz-Cabello *et al*¹ describieron patrones electroencefalográficos (EEG) específicos de alta amplitud en este grupo, con inicio más temprano de las crisis. La ausencia total del lenguaje verbal fue universal en los pacientes con deleción en los estudios de Yang *et al*⁵ y Keute *et al*.⁶ Los trastornos del sueño, particularmente el insomnio y los ciclos de sueño irregulares, también mostraron mayor severidad en este subtipo.

Mutaciones puntuales en UBE3A:

Du *et al*⁷ analizaron 132 pacientes con variantes en UBE3A y

documentaron una amplia heterogeneidad fenotípica intragénica. Las variantes de tipo nonsense y las mutaciones que afectan el dominio HECT de la proteína se asociaron con fenotipos más graves, comparables a la deleción, mientras que ciertas variantes missense se correlacionaron con presentaciones clínicas más atenuadas, incluyendo desarrollo parcial del lenguaje verbal y menor frecuencia de epilepsia refractaria.

Disomía uniparental paterna (UPD) y defecto del centro de impronta (ICD):

Ambos mecanismos se asociaron consistentemente con fenotipos más leves. Keute *et al*⁶ demostraron que los pacientes con UPD o ICD alcanzaron hitos del neurodesarrollo a edades más tempranas que los pacientes con deleción, y presentaron mayor desarrollo del lenguaje comprensivo. La epilepsia fue menos frecuente y respondió mejor al tratamiento antiepiléptico en estos subgrupos.

Manifestaciones transversales:

Independientemente del subtipo molecular, la hipotonía muscular neonatal, la microcefalia posnatal, el estado de ánimo eufórico y las estereotipias motoras (aleteo de manos) estuvieron presentes en la totalidad de los estudios como características cardinales del SA. Sin embargo, su intensidad y el impacto funcional fueron mayores en pacientes con deleción.^{3,6,8}

DISCUSIÓN

Los resultados de esta revisión confirmaron la existencia de una correlación genotipo-fenotipo relevante en el SA y fueron consistentes con la literatura internacional previa. La investigación sobre el SA avanzó significativamente en la comprensión de cómo las distintas alteraciones moleculares asociadas al gen UBE3A modularon el espectro clínico de la enfermedad, con implicaciones directas en el pronóstico, el seguimiento y las decisiones terapéuticas.⁸

Las deleciones que abarcan la región 15q11-q13 produjeron de forma consistente el fenotipo más grave, hallazgo que se explicó, al menos en parte, por la coafectación de genes adyacentes a UBE3A en la región delecionada, incluyendo GABRB3, GABRA5 y GABRG3, que codifican subunidades del receptor GABA-A y cuya haploinsuficiencia contribuyó a la mayor susceptibilidad epiléptica observada en este subgrupo.^{1,3} Esta hipótesis fue concordante con el hallazgo de Muñoz-Cabello *et al*,¹ quienes documentaron patrones EEG de alta amplitud específicos y una refractariedad antiepiléptica significativamente mayor en pacientes con deleción respecto a otros subtipos.

La amplia variabilidad fenotípica intragénica observada en las mutaciones puntuales de UBE3A reflejó la complejidad funcional de la proteína UBE3A. Las variantes que afectaron el dominio HECT, responsable de la actividad catalítica de ubiquitinación,

Tabla 3. Características de los estudios incluidos y principales correlaciones genotipo-fenotipo.

Referencia	Diseño del estudio	Participantes (N)	Mecanismo molecular	Epilepsia	Lenguaje expresivo	Trastorno sueño	Hallazgo principal
Yang <i>et al.</i> , 2021	Estudio de cohorte retrospectivo	187	Deleción, UPD, ICD, mutación UBE3A	Grave en deleción; leve en UPD/ICD	Ausente en deleción; presente en UPD	Mayor en deleción	Fenotipo más grave en deleción; más leve en UPD/ICD
Keute <i>et al.</i> , 2021	Estudio de cohorte multicéntrico	78	Deleción, UPD, ICD, mutación UBE3A	Diferencia significativa entre subtipos	Más preservada en UPD	No reportado	Diferencias estadísticas en desarrollo psicomotor por genotipo
Du <i>et al.</i> , 2022	Estudio de cohorte retrospectivo	132	UBE3A mutaciones puntuales	Variable; nonsense > missense	Ausente o mínima	Presente	Alta variabilidad fenotípica intragénica en UBE3A
Muñoz-Cabello <i>et al.</i> , 2008	Serie de casos	43	Deleción predominante	Incidencia >80%; EEG típico	Ausente	No detallado	Epilepsia más frecuente y grave en deleción
Mabb <i>et al.</i> , 2011	Revisión narrativa	N/A	Todos los subtipos	Presente en todos	Variable	Frecuente	Mecanismos neurobiológicos de impronta y plasticidad sináptica
Bird, 2014	Revisión narrativa	N/A	Todos los subtipos	Presente en todos	Ausente o mínima	Frecuente	Correlación entre subtipo molecular y severidad clínica global
Lorenzo-Ruiz <i>et al.</i> , 2023	Serie de casos (población adulta)	N/A	Deleción, UPD, mutación	Persiste en adultos	Ausente	Persistente	Evolución clínica en adultos; fenotipo estable por subtipo

EEG: electroencefalograma; ICD: defecto del centro de impronta; UPD: disomía uniparental paterna.

tendieron a producir una pérdida completa de función y, en consecuencia, fenotipos más severos. En contraste, ciertas variantes missense en regiones menos críticas pudieron generar proteínas con actividad residual, lo que explicó las presentaciones clínicas más leves documentadas por Du *et al.*⁷ Esta distinción tuvo implicaciones clínicas directas: el genotipado molecular detallado, más allá de la identificación del mecanismo causal, pudo orientar el pronóstico individual.

La disomía uniparental paterna (UPD) y los defectos del centro de impronta (ICD) presentaron fenotipos más leves porque, a diferencia de las deleciones, no implicaron pérdida de material genético, sino una alteración en el patrón de expresión diferencial. En la UPD, ambas copias de UBE3A fueron de origen paterno y permanecieron silenciadas en las neuronas; sin embargo, la ausencia de deleción de genes adyacentes como los receptores GABA-A explicó la menor incidencia y gravedad de la epilepsia.^{3,6} Resultó importante aclarar que la disomía uniparental en el contexto del SA afectó al locus 15q11-q13, no exclusivamente al gen UBE3A, con las consecuencias moleculares derivadas de la pérdida de impronta de toda la región. Este estudio presentó

limitaciones que debieron considerarse en la interpretación de los hallazgos. En primer lugar, la heterogeneidad metodológica entre los estudios incluidos, tanto en los métodos de diagnóstico molecular como en los instrumentos de evaluación fenotípica, limitó la comparabilidad directa de los resultados. En segundo lugar, el número de estudios incluidos (n=7) fue relativamente pequeño, lo que reflejó la rareza de la condición y las dificultades de reclutamiento de cohortes suficientemente grandes. En tercer lugar, los términos de búsqueda empleados, aunque amplios, pudieron no haber capturado la totalidad de la literatura relevante. A pesar de estas limitaciones, los hallazgos fueron consistentes entre los estudios y con la literatura previa de referencia.

CONCLUSIONES

Esta revisión con búsqueda sistematizada confirmó la existencia de una correlación genotipo-fenotipo demostrable y clínicamente relevante en el síndrome de Angelman. Las deleciones de la región 15q11-q13 se asociaron de manera consistente con el fenotipo más grave, caracterizado por epilepsia de inicio precoz y difícil control, ausencia total de lenguaje expresivo, mayor grado de discapacidad

intelectual y trastornos del sueño más severos. Este patrón se explicó por la coafectación de genes adyacentes al gen UBE3A, en particular los que codifican subunidades del receptor GABA-A. Las mutaciones puntuales en UBE3A exhibieron la mayor variabilidad fenotípica intragénica. Las variantes que comprometieron el dominio HECT produjeron fenotipos de mayor gravedad, mientras que ciertas variantes missense se correlacionaron con presentaciones más leves, incluyendo un desarrollo parcial del lenguaje expresivo. La disomía uniparental paterna y los defectos del centro de impronta se asociaron con fenotipos comparativamente más moderados, con mejor respuesta al tratamiento antiepiléptico y mayor desarrollo del lenguaje comprensivo.

La caracterización molecular temprana resultó fundamental para el manejo integral del SA, pues permitió orientar el pronóstico individual, personalizar el seguimiento clínico multidisciplinario y apoyar el asesoramiento genético familiar. Se requirieron estudios prospectivos de mayor tamaño muestral con protocolos estandarizados de evaluación fenotípica para profundizar en las correlaciones intragénicas, especialmente para las mutaciones puntuales de UBE3A, y para explorar los mecanismos epigenéticos modificadores que explicaron la variabilidad fenotípica residual dentro de cada subtipo molecular.

RECOMENDACIONES

Se recomendó implementar el estudio molecular completo como parte del algoritmo diagnóstico estándar en todo paciente con sospecha de SA, incluyendo la determinación del mecanismo causal específico más allá de la confirmación diagnóstica. Esto permitiría establecer correlaciones genotipo-fenotipo individualizadas con valor pronóstico. Desde el ámbito clínico, se sugirió el seguimiento multidisciplinario diferenciado según el subtipo molecular, con especial atención al manejo de la epilepsia (mayor riesgo y gravedad en la delección), los trastornos del sueño y el desarrollo del lenguaje. El asesoramiento genético debió incluir información específica sobre la correlación genotipo-fenotipo para orientar a las familias en cuanto al pronóstico esperado y a las intervenciones terapéuticas más pertinentes.

Finalmente, se sugirió el desarrollo de registros clínicos multicéntricos que permitieran conformar cohortes suficientemente grandes para estudios de correlación genotipo-fenotipo con mayor validez externa y representatividad poblacional, incluyendo evaluaciones longitudinales que describieran la evolución del fenotipo a lo largo del ciclo vital.

DECLARACIÓN DE USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL GENERATIVA (IAG)

Los autores declaran que no se utilizaron herramientas de Inteligencia Artificial Generativa (IAG), Modelos de Lenguaje

a Gran Escala (LLM) ni tecnologías asistidas por Inteligencia Artificial (IA) en ninguna de las etapas de conceptualización, redacción, procesamiento de datos o creación de imágenes de este manuscrito.

REFERENCIAS

1. Muñoz-Cabello B, Rufo-Campos M, Madruga-Garrido M, Blanco-Martínez B, Ruiz-Del Portal L, Candau Fernández-Mensaqué R. Crisis epilépticas en el síndrome de Angelman. *Rev Neurol*. 2008; 46(Suppl 1):S29-33.
2. Keute M, Miller MT, Krishnan ML, *et al*. Angelman syndrome genotypes manifest varying degrees of clinical severity and developmental impairment. *Mol Psychiatry*. 2021; 26:3625-3633. DOI: 10.1038/s41380-020-0858-6
3. Yang L, Shu X, Mao S, Wang Y, Du X, Zou C. Genotype-Phenotype Correlations in Angelman Syndrome. *Genes (Basel)*. 2021; 12(7):987. DOI: 10.3390/genes12070987
4. Mabb AM, Judson MC, Zylka MJ, Philpot BD. Angelman syndrome: insights into genomic imprinting and neurodevelopmental phenotypes. *Trends Neurosci*. 2011; 34(6):293-303. DOI: 10.1016/j.tins.2011.04.001
5. Lorenzo-Ruiz M, Novo-Ponte S, Iglesias-Escalera G, Cazorla-Calleja R, Lara-Herguedas J, López-Pájaro LF, Ruiz-Antorán B. Síndrome de Angelman en el adulto. *Rev Neurol*. 2023; 76(7):217-226. DOI: 10.33588/rn.7607.2022235
6. Keute M, Miller MT, Krishnan ML, *et al*. Angelman syndrome genotypes manifest varying degrees of clinical severity and developmental impairment. *Mol Psychiatry*. 2021; 26:3625-3633. DOI: 10.1038/s41380-020-0858-6
7. Du X, Wang J, Li S, Ma Y, Wang T, Wu B, Zhou Y, Yu L, Wang Y. An Analysis of Phenotype and Genotype in a Large Cohort of Chinese Children with Angelman Syndrome. *Genes (Basel)*. 2022; 13(8):1447. DOI: 10.3390/genes13081447
8. Bird LM. Angelman syndrome: review of clinical and molecular aspects. *Appl Clin Genet*. 2014; 7:93-104. DOI: 10.2147/TACG.S57386
9. Girardot M, Feil R, Llères D. Epigenetic deregulation of genomic imprinting in humans: causal mechanisms and clinical implications. *Epigenomics*. 2013; 5(6):715-728. DOI: 10.2217/epi.13.66