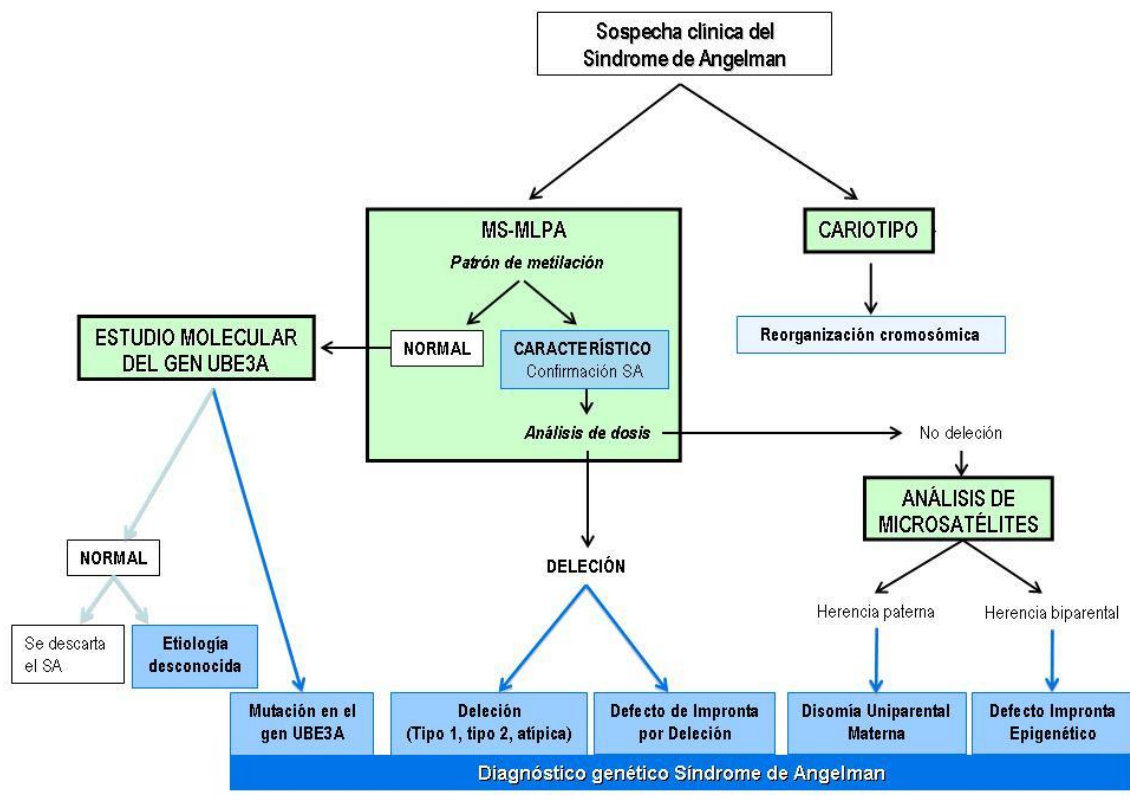


PRUEBAS GENÉTICAS PARA EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE ANGELMAN

Un laboratorio necesita disponer de un protocolo de estudio genético para confirmar el diagnóstico clínico de SA y conocer la etiología (el mecanismo genético que lo causa). Es lo que se llama el algoritmo de diagnóstico.



Actualmente existe un protocolo para el diagnóstico del SA, aprobado por la red europea de calidad en genética humana (EMQN).

Cuando existe una sospecha clínica de Síndrome de Angelman, se realiza siempre un **cariotipo**. Esta prueba permite estudiar posibles reorganizaciones cromosómicas que afectan a la región 15q11-q13.

Paralelamente se realiza también una técnica que se llama **MS-MLPA (test de metilación)**, para la cual únicamente se necesita ADN del paciente (normalmente, muestra de sangre). Esta técnica permite confirmar el diagnóstico del SA causado por una delección, una disomía uniparental paterna o un defecto de impronta; pero no permite precisar de qué tipo de etiología (causa) se trata.

Esta técnica permite identificar el patrón de metilación de la región 15q11-q13. En condiciones normales, la copia materna se encuentra metilada, mientras que la copia paterna no está metilada. El patrón característico del Síndrome de Angelman es la falta de la copia metilada (copia materna). Según el resultado del test de metilación, tendremos:

- Si hay un patrón de metilación anormal, se confirma el diagnóstico de SA. Pero para diferenciar entre delección, disomía uniparental o defecto de impronta, se han de aplicar técnicas de FISH y/o análisis de microsatélites.
- Si el patrón de metilación es normal, no puede descartarse aún el diagnóstico de SA, ya que hay aproximadamente un 10% de los pacientes con SA que presentan mutaciones en el gen UBE3A, sin afectación del patrón de metilación. En caso de presentar una clínica sugestiva de SA y un estudio de metilación normal, es preciso realizar un estudio molecular del gen UBE3A.

Así pues, una vez se ha confirmado el diagnóstico de SA por el test de metilación, hay que encontrar la causa genética del mismo, para lo cual se emplearán las siguientes técnicas:

- **Análisis de dosis del patrón de metilación**. El mismo test de metilación, además de identificar el patrón de metilación, permite detectar los cambios de dosis, y ello permite diagnosticar los casos causados por delección. El análisis de la dosis permite detectar las dos delecciones más frecuentes, tipo I y tipo II, así como delecciones atípicas de mayor o menor tamaño. Pero también detecta delecciones que afectan sólo a la región reguladora del centro de impronta, por lo que pueden diagnosticarse los casos de SA causados por defecto de impronta por delección.
- **FISH (Hibridación in situ fluorescente)**. Con esta técnica se puede diagnosticar, con bastante fiabilidad, el SA por delección en la región 15q11-q13. Se realiza a partir de la sangre del paciente. En algunos hospitales es la primera prueba que realizan al sospechar que el paciente puede padecer Síndrome de Angelman. Pero esta técnica sólo diagnostica los casos de SA por delección, por lo que si el resultado fuera negativo, en ningún caso se debe descartar el SA; aún habría que

estudiar las otras posibles causas genéticas, realizando el reto de pruebas (test de metilación, análisis de microsatélites y estudio molecular del gen UBE3A).

- **Análisis de microsatélites (PCR)**. Para realizar este estudio es necesario ADN del paciente y de los padres. Los microsatélites son segmentos de ADN repetitivos de tamaño variable en la población general, que se utilizan como marcadores moleculares. Esta técnica lo que hace es amplificar ocho microsatélites situados en el cromosoma 15 en el paciente y en sus progenitores. Comparando el tamaño de dichos microsatélites del paciente con sus progenitores, se puede determinar la procedencia de los dos cromosomas 15: si ambos provienen del padre (disomía uniparental paterna) o si el origen es biparental, uno procede del padre y otro de la madre (defecto de impronta epigenético).

Como se ha dicho antes, si el test de metilación ha dado un patrón normal, habría que realizar una última prueba, el **estudio molecular del gen UBE3A**. Esta técnica permite diagnosticar los casos de SA causados por mutaciones en el gen UBE3A.

Si todos los test genéticos han dado resultados negativos, no se puede descartar el diagnóstico del SA. Todavía hay un 10-15% de casos con alta sospecha de SA y en los que no se ha podido hallar una causa genética. Se diagnostica entonces un Síndrome de Angelman clínico. Actualmente se está llevando a cabo en la Corporación Sanitaria Parc Tauli una investigación que permita identificar nuevas técnicas de diagnóstico y nuevas causas genéticas que originen el SA, para reducir al máximo los diagnósticos clínicos.