

Síndrome de Williams: aspectos clínicos y bases moleculares

A. Antonell, M. del Campo, R. Flores, V. Campuzano, L.A. Pérez-Jurado

WILLIAMS SYNDROME: ITS CLINICAL ASPECTS AND MOLECULAR BASES

Summary. Introduction and development. *Williams syndrome is a developmental disorder with an estimated prevalence of 1 in 7,500 newborns. Its phenotype is characterized by distinctive facial features, mild to moderate mental retardation and general cognitive deficits with a non-uniform profile, having problems in some areas (psychomotricity, visuospatial integration) and relative preservation of others (language, musicality), friendly personality, occasional hypercalcemia of infancy, and a vasculopathy with supravalvular aortic stenosis. Williams syndrome is caused by a submicroscopic deletion of 1.55 Mb in the chromosome band 7q11.23, which includes 26-28 genes. The mutational mechanism consists in a misalignment between regions of almost identical sequence and the subsequent unequal recombination. The reciprocal product of this rearrangement is the duplication of this region, causing a language specific disorder.* Conclusions. *Clinical-molecular correlations establishment through a good phenotypic characterization and the precise analysis of breakpoints in patients with atypical and typical deletions, altogether with the design of animal models and functional studies in vitro for the genes of the interval will be important to be able to determine the exact contribution of the genes to the phenotype, to know their pathogenesis and physiopathology, and to identify therapeutic methods.* [REV NEUROL 2006; 42 (Supl 1): S69-75]

Key words. *Animal models. Deletion. Haploinsufficiency. Segmental duplications. Unequal recombination. Williams syndrome.*

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Williams (SW) o de Williams-Beuren (OMIM 194050) es un trastorno del desarrollo que ocurre en 1 de cada 7.500 recién nacidos [1]. Lo describieron a inicios de los años sesenta, de modo independiente, dos cardiólogos, Williams y Beuren [2,3]. Clínicamente se caracteriza por rasgos faciales típicos, retraso mental leve o moderado y asimétrico, con déficit notables en algunas áreas (psicomotricidad, integración visuo-espacial) y relativa preservación de otras (lenguaje y musicalidad), personalidad amigable, hipercalcemia ocasional en la infancia y vasculopatía con estenosis aórtica supravalvular [4].

Desde el descubrimiento de la base molecular en 1993 [5], la investigación en la última década ha avanzado de manera notable en el conocimiento sobre el SW, tanto sobre sus aspectos clínicos y neuropsicológicos como sobre su causa y el mecanismo de producción. Actualmente se conoce mejor la evolución y la mayoría de complicaciones físicas que puede presentar y se va perfilando poco a poco el fenotipo neurocognitivo y las vías del sistema nervioso central (SNC) cuya función está alterada, en gran parte gracias a nuevos sistemas de imagen y electrofisiológicos.

A continuación se revisan los principales aspectos clínicos, se detallan los mecanismos moleculares que dan lugar al SW y se presentan los últimos hallazgos sobre la contribución de genes individuales a aspectos concretos del complejo fenotipo del SW.

ASPECTOS CLÍNICOS

A pesar de que no suele haber complicaciones en el embarazo, uno de cada tres pacientes con SW nace después de la semana 41, y

Aceptado: 22.11.05.

Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud. Universitat Pompeu Fabra. Barcelona, España.

Correspondencia: Dr. Luis Alberto Pérez Jurado. Departament de Ciències Experimentals i de la Salut. Universitat Pompeu Fabra. Doctor Aiguader, 80. E-08003 Barcelona. E-mail: luis.perez@upf.edu

El trabajo en la Unidad de Genética de la Universitat Pompeu Fabra está financiado por proyectos de investigación de los Ministerios de Educación y Ciencia (SAF2004/6382) y Sanidad (FIS PI040433), incluidas las Redes Temáticas de Investigación Cooperativa (C03/07, G03/184).

© 2006, REVISTA DE NEUROLOGÍA

más de la mitad lo hacen con bajo peso al nacimiento. En la infancia precoz, los lactantes con SW padecen con frecuencia dificultades alimentarias, cólicos intestinales, estreñimiento (en ocasiones presente a lo largo de toda la vida) y un carácter irritable atribuido a estos síntomas. Además, en muchos casos hay hernias, fundamentalmente inguinales, que precisan una intervención ya en el primer año. Los niños muestran unos rasgos físicos muy característicos que —aunque sin duda pareciéndose a sus padres— permiten su reconocimiento en casi el 100% de los casos, aunque pueden no ser del todo obvios hasta los 2 años de vida. Concretamente, la estrechez bifrontal, la plenitud de los tejidos periorbitarios y las mejillas, el *filtrum* largo, la nariz corta a veces antevertida y la boca amplia con labios gruesos conforman una *gestalt* significativa.

También es muy característica su personalidad y los rasgos neuropsicológicos [6]. Su personalidad se puede definir como amigable y muy social, a veces en exceso en su relación con extraños, con tendencia a la hiperactividad, la ansiedad y fobias frecuentes. Estas tres últimas características pueden condicionar problemas serios y precisar tratamiento farmacológico o psicoterapéutico en algunos casos. En el SW existe un patrón neuropsicológico que determina una alteración no uniforme de la capacidades cognitivas y de aprendizaje. Aunque el cociente intelectual medio se sitúa alrededor de 60, existen habilidades relativamente preservadas y otras muy deficitarias. Su buena capacidad de expresión verbal y su facilidad para disfrutar e interpretar música y reconocer caras contrasta con su dificultad para interpretar y reproducir el entorno visuoespacial. Por ejemplo, al dibujar tienen un claro problema para integrar espacialmente los componentes de la imagen y, aunque recuerden y sepan reproducir las partes, no pueden reproducir el conjunto. Por otro lado, su gran capacidad para comunicar y percibir los sentimientos de otras personas contrasta con su dificultad para entender y resolver conceptos y problemas complejos. La hipersensibilidad al ruido o hiperacusia es también muy frecuente.

Más del 40% de pacientes tienen un perímetro cefálico por debajo del percentil 10, y estudios neuroanatómicos, de imagen y electrofisiológicos están sirviendo para definir la anatomía y funcionamiento del SNC en el SW. Globalmente, existe una disminución leve del volumen cerebral que depende más de una reducción de la sustancia blanca que de la sustancia gris cerebral. Las

áreas anteriores (área frontal-ventral), amígdala, giro temporal superior y cerebelo están relativamente preservadas, con mayor afectación del tálamo, núcleos lenticulares y del tronco cerebral. El estudio microscópico cerebral a partir de necropsias muestra que, aunque la citoarquitectura cerebral tiene una apariencia relativamente normal, pueden verse pequeñas displasias en las capas corticales. Particularmente en la corteza visual primaria, se observa un aumento de la densidad celular y un exceso de neuronas pequeñas, interpretado como inmadurez del desarrollo, y quizá ésta sea una de las bases de los trastornos visuoespaciales en el SW. Asimismo, los estudios de potenciales evocados en el SW muestran que la hiperexcitabilidad auditiva ocurre en la corteza cerebral (giro temporal superior) y no en el tronco, y que el procesamiento de caras ocurre con ondas diferentes, que constituyen un verdadero marcador fisiológico de este síndrome [6,7].

El problema médico fundamental es sin duda la afectación del corazón y los vasos sanguíneos. Aunque hace tiempo que se reconoció que la estenosis aórtica supraaórtica era la anomalía más frecuente, el estrechamiento puede afectar a todas las arterias del cuerpo, es inconstante y con frecuencia progresivo. Tengan o no estrechamiento arterial visible, la mitad de los pacientes desarrollan hipertensión arterial, en ocasiones grave y que precisa tratamiento, como lo reflejan otros estudios [8]. El estrechamiento vascular y la hipertensión se consideran los factores de riesgo fundamentales para complicaciones muy graves, aunque poco frecuentes en el SW, como la muerte súbita o el accidente cerebrovascular [9,10].

El crecimiento posnatal es lento, sobre todo en la primera infancia y durante la pubertad, que ocurre con frecuencia precozmente. La estatura final suele ser algo baja, unos 10 cm por debajo de la talla diana en una mayoría de casos. Se han elaborado curvas de crecimiento específicas que permiten un seguimiento adecuado de las medidas antropométricas en el SW [11]. Puede haber hipercalcemia, aunque parece afectar a una minoría de pacientes; suele ser transitoria (antes de los 5 años) y pocas veces causa complicaciones como la nefrocalcinosis. Se han descrito anomalías anatómicas del riñón o de vías urinarias en algunos casos, y en la edad adulta muchos tienen una vejiga urinaria gruesa y poco elástica, lo que con frecuencia causa una sintomatología miccional. Puede haber hiperelasticidad articular asociada a una discreta hipotonía de origen parcialmente miopático, y en algunos casos se desarrollan contracturas articulares. Con el crecimiento, el riesgo de curvaturas espinales es importante.

Además de otras posibles manifestaciones multisistémicas menos específicas del SW, se ha descrito que hasta un 10% de personas con SW pueden presentar enfermedad celíaca o hipotiroidismo subclínico. Un grupo de expertos de la Academia Americana de Pediatría ha establecido un protocolo consensuado para el correcto diagnóstico y monitorización clínica de las personas con SW [12]. En la tabla I se exponen los datos clínicos de 96 pacientes con SW confirmado evaluados por nuestro grupo.

BASE MOLECULAR DEL SW

El SW está causado por una deleción submicroscópica de genes contiguos en la banda cromosómica 7q11.23 [4,13]. La gran mayoría de las personas con SW (90%) presentan una deleción muy similar en tamaño, de 1,55 Mb. A pesar de la identidad de tamaño, hay una cierta variabilidad que depende del punto exacto donde se rompe el cromosoma, lo que repercute en que el número de genes delecionados sea 26, 27 o 28 (Tabla II) [13-16]. El

Tabla I. Hallazgos clínicos en 96 pacientes con síndrome de Williams (SW).

	n evaluado	%
Sexo		
Hombre	51/96	53
Mujer	45/96	47
Edad gestacional > 41 semanas	28/88	32
Peso al nacer < p10	48/92	52
Estatura < p3	51/83	61
Perímetro cefálico < p10	27/66	41
Facies del SW	96/96	100
Personalidad del SW	96/96	100
Hiperacusia	73/76	96
Lesion cardiovascular	63/96	66
Estenosis aórtica supraaórtica	42/96	44
Estenosis pulmonar periférica	30/96	32
Hipertensión	26/57	46
Hipertensión sistólica	25/57	44
Hipertensión diastólica	15/57	26
Hipercalcemia	10/63	16
Síntomas gastrointestinales	78/88	89
Anomalías nefrourinarias	13/60	22
Problemas psiquiátricos	22/60	37
Problemas musculoesqueléticos	37/63	59

8% de los pacientes presenta una deleción mayor de 1,83 Mb, sin que ello afecte a más genes funcionales [17]. Sólo un 2% de los casos presenta deleciones mayores o menores que afectan siempre al mismo intervalo, la mayoría con cuadros clínicos atípicos, más leves en el caso de deleciones menores y más graves en el caso de deleciones mayores. Los pacientes con deleciones parciales han sido de gran utilidad para implicar a genes en determinados aspectos del fenotipo mediante correlaciones clínicomoleculares. También se han descrito unos pocos casos sin deleción y con un fenotipo bastante corriente del SW, que presentan otro reordenamiento en la región sin pérdida de material genético y que está todavía sin caracterizar en detalle; aparentemente se trata de una inversión con un punto de rotura en el intervalo crítico y otro telomérico fuera de dicha región [18].

MECANISMOS MUTACIONALES

La mayoría de los casos de SW son esporádicos; la tasa aproximada de mutaciones *de novo* es de 0,5-1,33 × 10⁻⁴ por gameto y generación, y ocurre con una frecuencia muy parecida en el cromosoma paterno y materno. En circunstancias excepcionales, el síndrome se ha presentado en familias con un patrón de herencia autosómico dominante [19,20]. Así, el riesgo de transmisión de una persona afectada a sus hijos es del 50%.

Un mecanismo común explica la ocurrencia del mismo tipo de deleción en casos diferentes. La región crítica en 7q11.23 está

Tabla II. Genes delecionados en el síndrome de Williams SW ordenados de centrómero a telómero [13-16].

Gen	Producto proteico	Posible función
<i>NOL1R/WBSCR20</i>	<i>NOL1Related</i>	Homología con la proteína nucleolar proliferadora P120
<i>TRIM50/WBSCR23</i>	<i>Tripartite motif protein 50</i>	Fosfoproteína nuclear con dedos de cinc. Implicada en ubiquitinización
<i>FKBP6</i>	<i>FK-506 binding protein 6</i>	Miembro de la familia de las immunofilinas. Componente del complejo sinaptonémico
<i>FZD9</i>	<i>Frizzled 9</i>	Receptores transmembrana para proteínas tipo Wnt de señal en desarrollo
<i>BAZ1B/WBSCR9/WSTF</i>	<i>Drosophila Acf1 homolog</i>	Forma parte del complejo WINAC, implicado en ensamblaje de la cromatina [32]. Posible regulador de transcripción
<i>BCL7B</i>	<i>B-cell lymphoma 7B</i>	Autoantígeno relacionado con IgE en la dermatitis atópica.
<i>TBL2/WS-βTRP</i>	<i>Transducin β-like 2</i>	Miembro de la familia de β-transducinas, de función desconocida
<i>WBSCR14/WS-bHLH</i>	Proteína básica <i>helix-loop-helix</i> , se une al elemento de respuesta a carbohidratos	Represor transcripcional, que interacciona con Mlx, involucrado en proliferación celular/diferenciación
<i>WBSCR24</i>	Proteína predicha	Homología a la proteína <i>modifier of rudimentary (Mod(r)) (Drosophila melanogaster)</i>
<i>WBSCR18</i>	Proteína predicha	Unión de proteínas por choque térmico, plegamiento proteico
<i>WBSCR22</i>	Posible metiltransferasa	Metiltransferasa HUSSY03
<i>STX1A</i>	<i>Syntaxin 1A</i>	Proteína de membrana presináptica, involucrada en exocitosis de vesículas que contienen neurotransmisores
<i>WBSCR21</i>	<i>Abhydrolase domain containing 11 isoform 5</i>	Actividad hidrolasa
<i>CLDN3 y CLDN4</i>	Miembros de la familia Claudin. Receptores de enterotoxinas de <i>Clostridium perfringens</i>	Parte de estructuras <i>tight junctions</i> /barreras paracelulares en tejidos epiteliales
<i>WBSCR27</i>	Posible metiltransferasa	<i>UbiE/COQ5 methyltransferase family</i>
<i>WBSCR28</i>	Proteína predicha	Desconocida
<i>ELN</i>	Elastin	Principal componente de las fibras elásticas en la matriz extracelular
<i>LIMK1</i>	<i>LIM-kinase 1</i>	Transducción de señales en sinapsis neuronales involucrada en la depolimerización del citoesqueleto de actina
<i>EIF4H/WBSCR1</i>	<i>Eukaryotic initiation factor eIF4H</i>	Regulador positivo de la iniciación de la traducción
<i>WBSCR5/LAB</i>	<i>Linker for activation of B cells isoform 2</i>	Activación de células B
<i>RFC2</i>	Subunidad 2 del factor de replicación C	Elongación del ADN durante la replicación
<i>CYLN2</i>	<i>Neuronal cytoplasmic linker protein CLIP-115</i>	Unión de orgánulos al citoesqueleto a través de microtúbulos
<i>WBSCR23</i>	Proteína hipotética LOC80112	Desconocida
<i>GTF2IRD1/WBSCR11/GT3</i>	<i>GTF2I-related domain 1</i>	Regulador transcripcional, proteína ligadora de enhancer
<i>GTF2I</i>	TFII-I/BAP135/SPIN	Factor iniciador de la transcripción basal y de activación
<i>NCF1</i>	<i>Neutrophilic cytosolic factor 1, p47-phox</i>	Subunidad de la oxidasa NADPH fagocítica. Actividad antimicrobial
<i>GTF2IRD2</i>	<i>GTF2I-related domain 2</i>	¿Factor regulador de la transcripción?

flanqueada por tres grandes bloques de secuencia repetida o duplicaciones segmentarias, dos en tándem y uno distal invertido con respecto a los otros dos [21]. Así, las deleciones del SW se producen por un alineamiento erróneo (intercromosómico en un 66% de los casos e intracromosómico en el 34%) [22] entre los bloques de duplicaciones segmentarias en tándem, con una recombinación homóloga no alélica subsiguiente [23,24] (Fig. 1).

Existen variantes genómicas de la región; la más común es una inversión del intervalo entre las duplicaciones segmentarias

externas –de aproximadamente 2 Mb– presente en el 5% de la población y en una tercera parte de los padres que transmiten el cromosoma que se reordena y causa el SW [25]. Otra variante presente en el 0,8% de la población y en un 5-6% de padres transmisores es un polimorfismo de número de copias por deleción o duplicación de las duplicaciones segmentarias. Ninguna de estas variantes genómicas afectan aparentemente a genes ni parecen asociarse a un fenotipo definido, pero la heterocigosidad para éstas predispone al apareamiento anormal de dicha

región en cada meiosis. A pesar de estar claramente aumentado el riesgo de ocurrencia o recurrencia de SW en portadores de las citadas variantes (~ 5-10 veces), sigue siendo bastante bajo, del orden de 1:1.000. Ello explica la escasa recurrencia de SW en la misma familia. Sólo se conocen dos parejas de hermanos con SW y padres normales: en una de las familias la recurrencia se debió a la probable existencia de mosaicismo germinal en la madre por una deleción en mitosis premeióticas, mientras que en la otra familia se comprobó una recurrencia de la deleción en gametos del padre portador de una inversión [26].

Los puntos de rotura cromosómica de las deleciones se han determinado con bastante precisión en numerosos pacientes, y se localizan dentro de las duplicaciones segmentarias. Estas duplicaciones tienen entre 300-400 kb de longitud, y cada una está formada por tres bloques, llamados A, B y C [21]. Así, la deleción de 1,55 Mb tiene lugar entre bloques B, mientras que la deleción de 1,83 Mb tiene lugar entre bloques A [17]. A pesar del gran tamaño y la elevada homología de los bloques de duplicaciones segmentarias, existen puntos calientes muy específicos donde se produce la recombinación no alélica causante de las deleciones con más frecuencia, diferentes según el origen parental y la división celular en la que ocurren [27].

DUPLICACIÓN 7q11.23 Y APRAXIA DEL LENGUAJE

Muy recientemente se ha identificado un paciente con una duplicación submicroscópica en la región 7q11.23. La duplicación, producida *de novo*, es exactamente la recíproca de la deleción que causa el SW y, por tanto, se produce por el mismo mecanismo (Fig. 1). Curiosamente, el fenotipo del paciente con la duplicación consiste fundamentalmente en una apraxia grave del desarrollo del lenguaje, asociada a un retraso de talla y algunos rasgos dismórficos; sin embargo, posee una integración visuoespacial completamente normal [28]. Este fenotipo contrasta con la capacidad normal de articulación y lenguaje relativamente fluido de las personas con SW, y sugiere que algunos genes de la región 7q11.23 son extremadamente sensibles a dosis y que la alteración de esta dosis puede influir, por un lado, en la habilidad lingüística y, por otro, en la integración visual motora.

GENES RESPONSABLES DEL FENOTIPO DEL SW

Gracias al esfuerzo de numerosos laboratorios y al Proyecto Genoma, se dispone de la secuencia de todo el intervalo deleciónado y de todos los genes incluidos, lo que ha permitido predecir la función de muchos de ellos por métodos informáticos. Además, se han realizado diversos estudios *in vitro* con los productos codificados por varios de los genes deleciónados, y se ha establecido de manera más exacta sus funciones en la célula o en el organismo entero (Tabla II) [13-16, 32]. De los 26-28 genes que se deleciónan comúnmente, sólo unos pocos parecen importantes desde el punto de vista de su posible contribución a los problemas del SW. De hecho, sólo contribuirán al fenotipo aquellos genes sensibles a dosis que presenten haploinsuficiencia. Para determinar estos genes relevantes, está siendo muy importante el estudio detallado de todos los pacientes, típicos y atípicos en su presentación clínica y/o en su tipo de deleción, así como la investigación en modelos animales.

Correlaciones clinicomoleculares en pacientes con SW

Las correlaciones entre la clínica y los hallazgos moleculares en

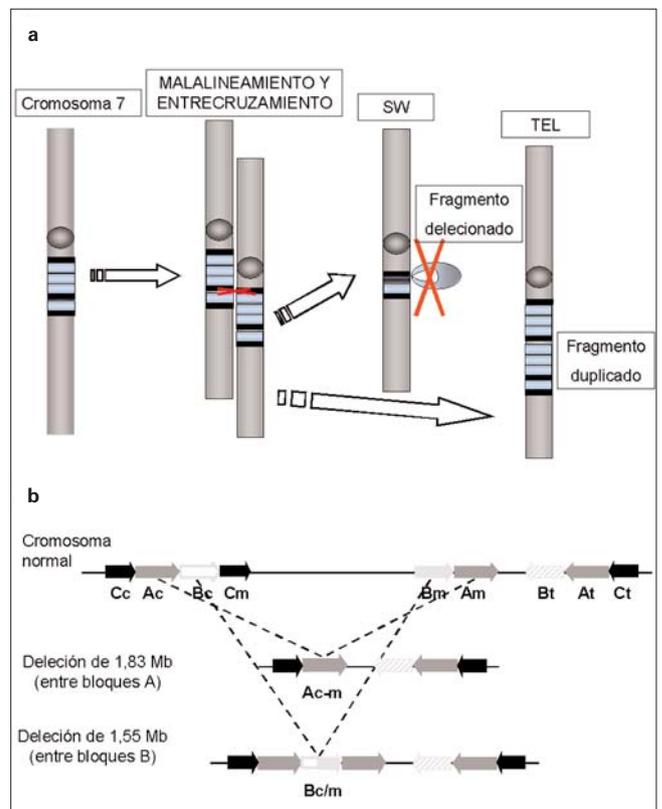


Figura 1. a) Representación del mecanismo que conduce a la deleción causante del síndrome de Williams (SW) y la duplicación recíproca que causa el trastorno específico del lenguaje (TEL). Los rectángulos negros representan secuencias repetidas idénticas que flanquean la región crítica del SW. Los rectángulos claros serían genes que se deleciónan en el SW o se duplican en el TEL. Primero ocurre un mal alineamiento entre dos duplicaciones segmentarias homólogas, pero no alélicas. Posteriormente se da un entrecruzamiento entre ellas y se produce la pérdida o ganancia de material genético; b) Esquema más detallado de las duplicaciones segmentarias de la región, donde se pueden ver los bloques A, B y C de cada una, denominados con los subíndices *c* (centromérico), *m* (medio) o *t* (telomérico) según su localización respecto al centrómero. El mal alineamiento y entrecruzamiento entre bloques B en tándem da lugar a la deleción de 1,55 Mb (90% de casos), mientras que entre bloques A en tándem da lugar a la deleción de 1,83 Mb (8% de casos).

los pacientes con deleciones más pequeñas han sido claves para la propuesta de un mapa de la región donde se representan las funciones afectadas en el SW [4,29]. *ELN* codifica para la proteína elastina, el principal componente de las fibras elásticas que se encuentran en la matriz extracelular de muchos tejidos. El déficit de elastina produce estrechamientos arteriales moderados debidos al aumento compensatorio en la pared arterial del músculo liso y de las lamelas de elastina, y es responsable de los problemas cardiovasculares en el SW. *LIMK1*, aunque todavía controvertido, puede ser un factor que contribuya parcialmente al déficit cognitivo global y quizá a los problemas de construcción visuoespacial [30,31]. *CYLN2*, que codifica una proteína que mantiene la estructura citoesquelética de las neuronas, contribuye probablemente al fenotipo neurocognitivo. *GTF2I*, *GTF2IRD1* y *GTF2IRD2* son tres genes relacionados que codifican factores reguladores de la transcripción y parecen ser también importantes para el fenotipo neurocognitivo. Sobre todo *GTF2I* puede contribuir a algunos rasgos craneofaciales, al déficit intelectual y a la alterada construcción visuoespacial [29]. Estos genes se han propuesto también como candidatos al trastorno del lenguaje cuando están duplicados. Finalmente, *BAZI* codifica una proteína que actúa en la

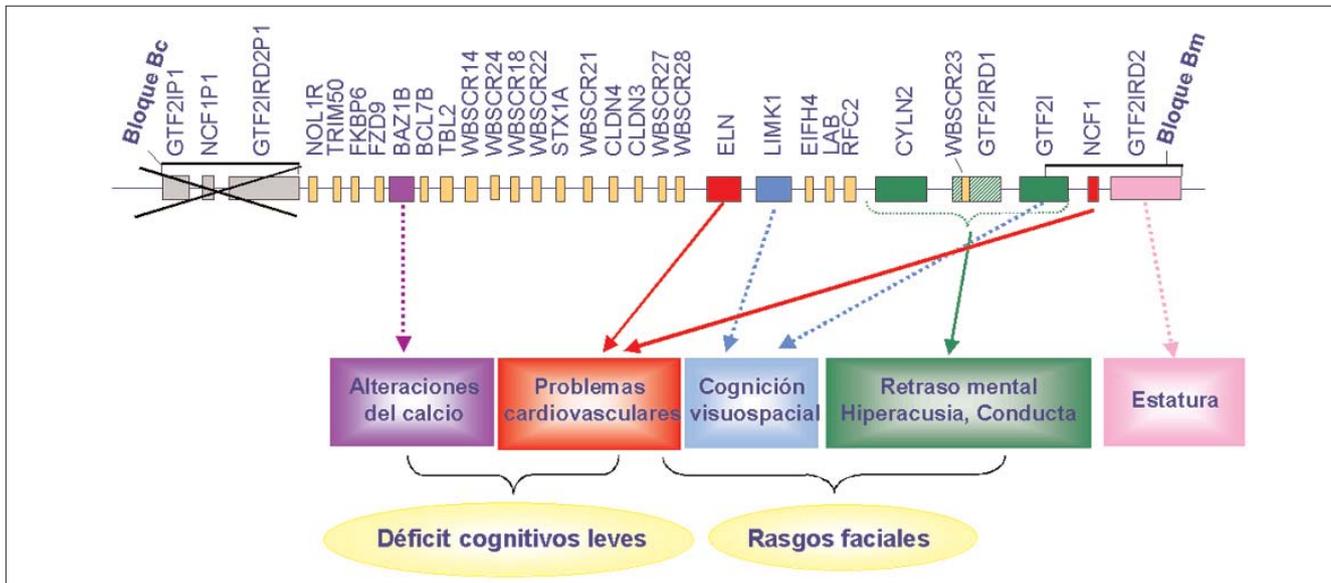


Figura 2. Mapa con los genes de la región 7q11.23 que se pierden en la deleción causante del síndrome de Williams y relación de los más relevantes con los rasgos del fenotipo en los que potencialmente participan. Las flechas continuas implican efectos claramente confirmados, mientras que las flechas discontinuas implican efectos probables.

Tabla III. Animales KO existentes hasta el momento para genes de la región del síndrome de Williams (SW).

Gen	Fenotipo
<i>Eln</i>	El ratón KO para la elastina es letal durante la gestación o al nacimiento, ya que la elastina es esencial para la correcta morfogénesis arterial [34]. Los heterocigotos presentan estenosis aórtica y de otras arterias y desarrollan hipertrofia cardíaca e hipertensión [35]
<i>Cyln2</i>	La deficiencia de esta proteína de unión a microtúbulos expresada en neuronas del hipocampo (CLIP-115) genera anomalías dendríticas y déficit de coordinación motora en los ratones KO, tanto en heterocigotos como homocigotos [36]
<i>Limk1</i>	El ratón presenta anomalías en la morfología neuronal y alteraciones en el aprendizaje espacial, sólo en homocigosis [37]
<i>Gtf2ird1</i>	El estudio inicial de un KO para esta proteína relacionada con TFII-I no detectó un fenotipo anormal [38]. Años más tarde se han hallado anomalías craneoencefálicas en el mismo ratón [39]. En otro modelo distinto, los heterocigotos muestran problemas de aprendizaje [40]
<i>Fkbp6</i>	El único fenotipo del KO para esta proteína del complejo sinaptonémico es esterilidad por bloqueo de la meiosis I, exclusivamente en ratones machos homocigotos [41]
<i>Chrebp</i> (<i>Wbscr14</i>)	EL KO para <i>carbohydrate response element-binding protein</i> presenta una reducción de la lipogénesis hepática con alteración del metabolismo glucídico, que no afecta a la esperanza de vida [42]
<i>Fzd9</i>	Los animales KO para Frizzled 9 no muestran características del SW, pero sí manifiestan esplenomegalia, atrofia tímica y linfadenopatías con la edad [43]. No obstante, en otro modelo generado casi en paralelo se ha detectado déficit de aprendizaje y memoria visuoespacial [44]
<i>Gtf2i</i>	Los ratones con una alteración de la proteína TFII-I en heterocigosis presentan algiacusia y dificultades de aprendizaje, mientras que los homocigotos presentan una reducción de la ansiedad y un aprendizaje más rápido [45]

remodelación de la cromatina necesaria para la activación del promotor del receptor de la vitamina D, por lo que podría participar en la regulación del metabolismo cálcico [32].

Aunque la deleción es de tamaño muy similar en casi todos los pacientes, el punto preciso donde se rompe el cromosoma varía a pequeña escala y la deleción puede o no afectar a genes presentes en las duplicaciones segmentarias, *NCF1* y *GTF2IRD2*. Nuestro grupo ha determinado que la pérdida de una copia funcional de *NCF1*, que codifica para la subunidad p47^{PHOX} de la NADPH oxidasa, tiene un efecto protector sobre el desarrollo de hipertensión arterial. El probable mecanismo de esta protección es la reducción de la capacidad de generar estrés oxidativo que depende de la angiotensina II, principal mediador de la hipertensión arterial en este cuadro [33]. Además, el origen parental del cromosoma en el que ocurre la deleción puede tener importancia en la determinación de otros aspectos de variabilidad clínica como la microcefalia y el déficit de crecimiento.

Modelos animales

Otra de las estrategias útiles para conocer la relevancia y función de los genes es su manipulación en modelos animales. En la última década la tecnología de la manipulación génica en animales no ha dejado de avanzar, y ha permitido la generación de modelos que mimetizan las mutaciones encontradas en pacientes. No obstante, a pesar de que la región delecionada en el SW presenta una completa conservación de sintenia con la región ortóloga del cromosoma 5 del ratón, todavía no se ha encontrado un modelo animal que represente la misma deleción que en humanos. Ya se dispone, sin embargo, de muchos modelos en los que se ha lesionado específicamente un gen de la región. En la tabla III se resumen esos modelos con el fenotipo más característico. Como puede comprobarse, sólo los ratones KO de algunos de los genes (*Eln*, *Limk1*, *Cyln2*, *Fzd9*, *Gtf2i* y *Gtf2ird1*) presentan analogías a las características presentes en el SW [34-45].

Aunque algunos de los datos no son todavía del todo concluyentes, la figura 2 muestra un esquema del mapa de la región con los genes del intervalo y su implicación posible en cada uno de los aspectos del fenotipo SW, asignaciones deducidas de los estudios de correlaciones en pacientes y de los modelos animales.

DIAGNÓSTICO Y ASESORAMIENTO GENÉTICO

La investigación molecular ha proporcionado herramientas que permiten la confirmación del diagnóstico de pacientes. La detección de la delección en 7q11.23 puede realizarse tanto por técnicas de citogenética molecular, fundamentalmente la hibridación *in situ* fluorescente (FISH) con sondas comerciales o de otro tipo dentro de la región deleccionada [5], o por estudios como la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR) [46,47], la MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*) [48] o el uso de marcadores polimórficos de la región, con el uso de muestras del paciente y ambos progenitores [17]. El análisis de la herencia de marcadores polimórficos en el intervalo deleccionado aporta además información sobre el tamaño de la delección y el origen parental de ésta, y puede orientar sobre la existencia de variantes genómicas de riesgo en los padres. El riesgo de recurrencia es, en términos prácticos, muy bajo y –como mencionamos anteriormente– diferencias en el número de copias de las duplicaciones segmentarias flanqueantes o la presencia de una inversión en los progenitores puede determinar un riesgo aumentado, pero no mayor de 1:1.000. Incluso esta cifra no es clínicamente significativa como para recomendar un diagnóstico prenatal invasivo (amniocentesis o biopsia corial) si no hay otra indicación para él. Hoy por hoy, el diagnóstico prenatal específico de la delección estaría indicado en aquellos casos inusuales en los que un paciente con SW va a tener un hijo (50% de riesgo de transmisión). Puede considerarse también en los progenitores con un teórico riesgo de recurrencia incrementado, en caso de indicación de diagnóstico prenatal invasivo por otra causa, como la edad materna o un cri-

bado prenatal en el suero materno alterado. A pesar del riesgo bajo indicado, existen al menos dos casos conocidos de recurrencia de SW en hermanos [26].

CONCLUSIONES

En los últimos años, diversos trabajos de investigación han permitido un notable avance en el conocimiento sobre el SW, tanto sobre sus aspectos clínicos y neuropsicológicos como sobre su causa y el mecanismo por el que se produce. En la actualidad sabemos que el SW está causado por efectos aditivos de la pérdida de varios genes de la región 7q11.23, si bien todavía quedan muchos interrogantes por responder. La identificación definitiva de cada uno de esos genes y de los mecanismos patogénicos de la enfermedad tiene una importancia práctica enorme por permitir el desarrollo de herramientas terapéuticas. Por ejemplo, el reciente hallazgo de que la pérdida de *NCF1* –un activador del estrés oxidativo mediado por la angiotensina II– protege de la hipertensión arterial sugiere que medicaciones antioxidantes o antagonistas del mediador o su receptor podrían tener un efecto terapéutico o preventivo sobre uno de los problemas médicos más serios del SW, la elevación de la tensión arterial [33].

Los estudios clínicos, neuropsicológicos y moleculares detallados deberán también extenderse a otros pacientes con la duplicación recíproca de la región. De esta manera y junto con el uso de modelos animales para los diferentes cuadros, podremos avanzar más en el conocimiento sobre los genes y las vías moleculares que regulan funciones cognitivas como el lenguaje, la integración visuomotora y los rasgos de personalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stromme P, Bjornstad PG, Ramstad K. Prevalence estimation of Williams syndrome. *J Child Neurol* 2002; 17: 269-71.
2. Williams JCP, Barratt-Boyes BG, Lowe JB. Supravalvular aortic stenosis. *Circulation* 1961; 24: 1311-8.
3. Beuren AJ, Apitz J, Harmjan D. Supravalvular aortic stenosis in association with mental retardation and a certain facial appearance. *Circulation* 1962; 26: 1235-40.
4. Pérez-Jurado LA. Williams-Beuren syndrome: a model of recurrent genomic mutation. *Horm Res* 2003; 59 (Suppl 1): S106-13.
5. Ewart AK, Morris CA, Atkinson D, Jin W, Sternes K, Spallone P, et al. Hemizygoty at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nat Genet* 1993; 5: 11-6.
6. Mervis CB. Williams syndrome: 15 years of psychological research. *Dev Neuropsychol* 2003; 23: 1-12.
7. Galaburda AM, Holinger D, Mills D, Reiss A, Korenberg JR, Bellugi U. El síndrome de Williams. Un resumen de hallazgos cognitivos, electrofisiológicos, anatomofuncionales, microanatómicos y genéticos. *Rev Neurol* 2003; 36 (Supl 1): S132-7.
8. Cherniske EM, Carpenter TO, Klaiman C, Young E, Bregman J, Insigna K, et al. A multisystem study of 20 older adults with Williams syndrome. *Am J Med Genet* 2004; 131: 255-64.
9. Wollack JB, Kaifer M, LaMonte MP, Rothman M. Stroke in Williams syndrome. *Stroke* 1996; 27: 143-6.
10. Bird LM, Billman GF, Lacro RV, Spicer RL, Jariwala LK, Hoyme HE, et al. Sudden death in Williams syndrome: report of ten cases. *J Pediatr* 1996; 129: 926-31.
11. Partsch CJ, Dreyer G, Gosch A, Winter M, Schneppenheim R, Wessel A, et al. Longitudinal evaluation of growth, puberty, and bone maturation in children with Williams syndrome. *J Pediatr* 1999; 134: 82-9.
12. Committee on Genetics. American Academy of Pediatrics: health care supervision for children with Williams syndrome. *Pediatrics* 2001; 107: 1192-204.
13. Francke U. Williams-Beuren syndrome: genes and mechanisms. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1947-54.
14. Hillier LW, Fulton RS, Fulton LA, Graves TA, Pepin KH, Wagner-McPherson C, et al. The DNA sequence of human chromosome 7. *Nature* 2003; 424: 157-64.
15. Scherer SW, Cheung J, MacDonald JR, Osborne LR, Nakabayashi K, Herbrick JA, et al. Human chromosome 7: DNA sequence and biology. *Science* 2003; 300: 767-72.
16. Merla G, Ucla C, Guipponi M, Raymond A. Identification of additional transcripts in the Williams-Beuren syndrome critical region. *Hum Genet* 2002; 110: 429-38.
17. Bayés M, Magano LF, Rivera N, Flores R, Pérez Jurado LA. Mutational mechanisms of Williams-Beuren syndrome deletions. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 131-51.
18. Osborne L, Haddad M, Schachow M, Li M, Skaug R, Lokkesmoe R, et al. A novel genomic rearrangement of 7q11.23 in multiple unrelated families with Williams syndrome [abstract]. 53rd Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. Los Angeles, 4-8 de noviembre de 2003.
19. Morris CA, Thomas IT, Greenberg F. Williams syndrome: autosomal dominant inheritance. *Am J Med Genet* 1993; 47: 478-481.
20. Sadler LS, Robinson LK, Verdaasdonk KR, Gingell R. The Williams syndrome: evidence for possible autosomal dominant inheritance. *Am J Med Genet* 1993; 47: 468-70.
21. Valero MC, de Luis O, Cruces J, Pérez Jurado LA. Fine-scale comparative mapping of the human 7q11.23 region and the orthologous region on mouse chromosome 5G: the low-copy repeats that flank the Williams-Beuren syndrome deletion arose at breakpoint sites of an evolutionary inversion(s). *Genomics* 2000; 69: 1-13.
22. Dutly F, Schinzel A. Unequal interchromosomal rearrangements may result in elastin gene deletions causing the Williams-Beuren syndrome. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1893-8.
23. Urban Z, Helms C, Fekete G, Csiszar K, Bonnet D, Munnich A, et al. 7q11.23 deletions in Williams syndrome arise as a consequence of unequal meiotic crossover. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 958-62.
24. Pérez-Jurado LA, Wang YK, Peoples R, Coloma A, Cruces J, Francke U. A duplicated gene in the breakpoint regions of the 7q11.23 Williams-Beuren syndrome deletion encodes the initiator binding protein TFII-I and BAP-135, a phosphorylation target of BTK. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 325-34.
25. Osborne L, Li M, Pober B, Chitayat D, Bodurtha J, Mandel A, et al. A 1.5 million base-pair inversion polymorphism in families with Williams-Beuren syndrome. *Nat Genet* 2001; 29: 321-5.
26. Scherer SW, Gripp KW, Lucena J, Nicholson L, Bonnefont JP, Pérez-

- Jurado LA, et al. Observation of a parental inversion variant in a rare Williams-Beuren syndrome family with two affected children. *Hum Genet* 2005; 117: 383-8.
27. Rivera N, Pérez-Jurado LA. Sex-preferential hotspots for non-allelic homologous recombination within segmental duplications in Williams-Beuren syndrome deletions. *Am J Hum Genet* [submitted].
 28. Somerville MJ, Mervis CB, Young EJ, Seo EJ, del Campo M, Bamforth S, et al. Severe expressive-language delay related to duplication of the Williams-Beuren locus. *N Engl J Med* 2005; 353: 1694-701.
 29. Morris CA, Mervis CB, Hobart HH, Gregg RG, Bertrand J, Ensing GJ, et al. GTF2I hemizyosity implicated in mental retardation in Williams syndrome: genotype-phenotype analysis of five families with deletions in the Williams syndrome region. *Am J Med Genet A* 2003; 123: 45-59.
 30. Frangiskakis JM, Ewart AK, Morris CA, Mervis CB, Bertrand J, Robinson BF, et al. LIM-kinase I hemizyosity implicated in impaired visuospatial constructive cognition. *Cell* 1996; 86: 59-69.
 31. Gray V, Karmiloff-Smith A, Funnell E, Tassabehji M. In-depth analysis of spatial cognition in Williams syndrome: a critical assessment of the role of the *LIMK1* gene. *Neuropsychologia* 2005; [Epub ahead of print].
 32. Kitagawa H, Fujiki R, Yoshimura K, Mezabi Y, Uematsu Y, Matsui D, et al. The chromatin-remodeling complex WINAC targets a nuclear receptor to promoters and is impaired in Williams syndrome. *Cell* 2003; 113: 905-17.
 33. Del Campo M, Antonell A, Magano LF, Muñoz FJ, Flores R, Bayés M, et al. Hemizyosity at the NCF1 gene in Williams-Beuren syndrome patients decreases their risk of hypertension. *Am J Hum Genet* [in press].
 34. Li DY, Brooke B, Davis EC, Mecham RP, Sorensen LK, Boak BB, et al. Elastin is an essential determinant of arterial morphogenesis. *Nature* 1998; 393: 276-80.
 35. Fauray G, Pezet M, Knutsen RH, Boyle WA, Heximer SP, McLean SE, et al. Developmental adaptation of the mouse cardiovascular system to elastin haploinsufficiency. *J Clin Invest* 2003; 112: 1419-28.
 36. Hoogenraad CC, Koekkoek B, Akhmanova A, Krugers H, Dordland B, Miedema M, et al. Targeted mutation of *Cyln2* in the Williams syndrome critical region links CLIP-115 haploinsufficiency to neurodevelopmental abnormalities in mice. *Nat Genet* 2002; 32: 116-27.
 37. Meng Y, Zhang Y, Tregoubov V, Janus C, Cruz L, Jackson M, et al. Abnormal spine morphology and enhanced LTP in LIMK-1 knockout mice. *Neuron* 2002; 35: 121-33.
 38. Durkin ME, Keck-Waggoner CL, Popescu NC, Thorgeirsson SS. Integration of a c-myc transgene results in disruption of the mouse *Gtf2ird1* gene, the homologue of the human *GTF2IRD1* gene hemizygotously deleted in Williams-Beuren syndrome. *Genomics* 2001; 73: 20-7.
 39. Tassabehji M, Hammond P, Karmiloff-Smith A, Thompson P, Thorgeirsson SS, Durkin ME, et al. *GTF2IRD1* in craniofacial development of humans and mice. *Science* 2005; 310: 1184-7.
 40. Onay T, Young E, Lipina T, Mandel A, Jia Z, Roder J, et al. Mice heterozygous for the *GTF2I* transcription factors exhibit behaviours seen in Williams-Beuren syndrome. 54th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. Toronto, 26-30 de octubre de 2004.
 41. Crackower MA, Kolas NK, Noguchi J, Sarao R, Kikuchi K, Kaneko H, et al. Essential role of *Fkbp6* in male fertility and homologous chromosome pairing in meiosis. *Science* 2003; 300: 1291-5.
 42. Iizuka K, Bruick RK, Liang G, Horton JD, Uyeda K. Deficiency of carbohydrate response element-binding protein (ChREBP) reduces lipogenesis as well as glycolysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 7281-6.
 43. Ranheim EA, Kwan HC, Reya T, Wang YK, Weissman IL, Francke U. Frizzled 9 knock-out mice have abnormal B-cell development. *Blood* 2005; 105: 2487-94.
 44. Zhao C, Aviles C, Abel RA, Almlil CR, McQuillen P, Pleasure SJ. Hippocampal and visuospatial learning defects in mice with a deletion of frizzled 9, a gene in the Williams syndrome deletion interval. *Development* 2005; 132: 2917-27.
 45. Campuzano V, Lucena J, Carreiro C, Valero MC, Barthelemi I, Pezzi S, et al. Use of murine models as a tool to dissect cognitive and physical phenotypes of Williams-Beuren syndrome [abstract]. 37th European Society of Human Genetics. Praga, 7-10 de mayo de 2005.
 46. Del Río T, Urban Z, Csiszar K, Boyd CD. A gene-dosage PCR method for the detection of elastin gene deletions in patients with Williams syndrome. *Clin Genet* 1998; 54: 129-35.
 47. Howald C, Merla G, Diglio MC, Amenta SL, Lyle R, Deutch S, et al. Two high-throughput technologies to detect segmental aneuploidies identify new Williams-Beuren syndrome patients with atypical deletions. *J Med Genet* 2005; [E-pub ahead of print].
 48. Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwijnenburg D, Diepvens F, Pals G. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res* 2002; 30: e57.S75

SÍNDROME DE WILLIAMS: ASPECTOS CLÍNICOS Y BASES MOLECULARES

Resumen. Introducción y desarrollo. *El síndrome de Williams es un trastorno del desarrollo que ocurre en 1 de cada 7.500 recién nacidos. Se caracteriza por rasgos faciales típicos, retraso mental leve o moderado y asimétrico, con déficit notables en algunas áreas (psicomotricidad, integración visuoespacial) y relativa preservación de otras (lenguaje, musicalidad), personalidad amigable, hipercalcemia ocasional en la infancia y vasculopatía con estenosis aórtica supraauricular. Está causado por una delección submicroscópica de 1,55-1,83 Mb en la banda cromosómica 7q11.23, la cual incluye 26-28 genes. El mecanismo mutacional consiste en un mal alineamiento entre regiones de secuencia casi idéntica y la subsiguiente recombinación desigual. El producto recíproco de este reordenamiento es la duplicación de la región, causante de un cuadro diferente con un trastorno grave del desarrollo del lenguaje. Conclusiones. El establecimiento de correlaciones clinicomoleculares a través de una buena caracterización fenotípica, el estudio preciso de los puntos de rotura en pacientes con delecciones típicas y atípicas, acompañado del diseño de modelos animales y estudios funcionales in vitro para los genes del intervalo, permiten determinar la contribución precisa de cada gen al fenotipo, conocer su patogenia y fisiopatología, e identificar métodos terapéuticos. [REV NEUROL 2006; 42 (Supl 1): S69-75]*

Palabras clave. Delección. Duplicaciones segmentarias. Haploinsuficiencia. Modelos animales. Recombinación desigual. Síndrome de Williams.

SÍNDROMA DE WILLIAMS: ASPECTOS CLÍNICOS E BASES MOLECULARES

Resumo. Introdução e desenvolvimento. *A síndrome de Williams é uma alteração do desenvolvimento que ocorre em 1 de cada 7.500 recém-nascidos. Caracteriza-se por traços faciais típicos, atraso mental ligeiro ou moderado e assimétrico, com défices notáveis em algumas áreas (psicomotricidade, integração visuoespacial) e relativa preservação de outras (linguagem, musicalidade), personalidade amigável, hipercalcemia ocasional na infância e vasculopatia com estenose aórtica supraauricular. É causado por uma deleção submicroscópica de 1,55-1,83 Mb na banda cromossômica 7q11.23, a qual inclui 26-28 genes. O mecanismo mutacional consiste num mau alinhamento entre regiões de sequência quase idéntica e a subsequente recombinção desigual. O produto recíproco deste reordenamento é a duplicação da região, causa de um quadro diferente com uma perturbação grave do desenvolvimento da linguagem. Conclusões. O estabelecimento de correlações clinicomoleculares através de uma boa caracterização fenotípica, o estudo preciso dos pontos de rotura em doentes com deleções típicas e atípicas, juntamente com o desenho de modelos animais e estudos funcionais in vitro para os genes do intervalo, permitem determinar o contributo preciso de cada gene ao fenótipo, conhecer a sua patogenia e fisiopatologia e identificar métodos terapéuticos. [REV NEUROL 2006; 42 (Supl 1): S69-75]*

Palavras chave. Deleção. Duplicações segmentares. Haploinsuficiência. Modelos animais. Recombinação desigual. Síndrome de Williams.