



Síndrome de Williams

Beth A. Kozel¹, Boaz Barak², Chong Ae Kim³, Carolyn B. Mervis⁴, Lucy R. Osborne⁵, Melanie Porter⁶ y Barbara R. Pober⁷

Resumen | El síndrome de Williams (WS) es un trastorno de microdeleción relativamente raro que se presenta en hasta 1:7500 individuos. El WS surge debido al apareamiento incorrecto de elementos repetitivos de ADN de bajo número de copias en la meiosis. El tamaño de la deleción es similar en la mayoría de los individuos con WS y conduce a la pérdida de una copia de 25 a 27 genes en el cromosoma 7q11.23. El trastorno único resultante afecta a múltiples sistemas, con características cardinales que incluyen, entre otras, enfermedad cardiovascular (característicamente, estenosis de las grandes arterias y, más notablemente, estenosis aórtica supraauricular), una apariencia craneofacial distintiva y un perfil cognitivo y conductual específico que incluye discapacidad intelectual e hipersociabilidad. La evidencia genotipo-fenotipo es más sólida para ELN, el gen que codifica la elastina, que es responsable de las características vasculares y del tejido conectivo del síndrome de Williams, y para los genes de factores de transcripción GTF2I y GTF2IRD1, que se sabe que afectan la capacidad intelectual, el funcionamiento social y la ansiedad. Cada vez hay más evidencia que atribuye consecuencias fenotípicas a la eliminación de BAZ1B, LIMK1, STX1A y MLXIPL, pero se necesita más trabajo para comprender el mecanismo por el cual estas eliminaciones contribuyen a los resultados clínicos.

La edad del diagnóstico ha disminuido en las regiones del mundo donde los avances tecnológicos, como la micromatriz cromosómica, permiten a los médicos hacer el diagnóstico del síndrome de Williams sin sospecharlo formalmente, lo que permite una intervención más temprana por parte de los especialistas médicos y del desarrollo. La variabilidad fenotípica es considerable para todas las características cardinales del síndrome de Williams, pero las fuentes específicas de esta variabilidad siguen siendo desconocidas. La investigación adicional para identificar los factores responsables de estas diferencias puede conducir a terapias basadas en los mecanismos en lugar de los síntomas y, por lo tanto, debería ser una alta prioridad de investigación.

Síndrome de Williams (WS; también conocido como síndrome de Williams-Beuren (OMIM 194050) es un trastorno multisistémico característico (fig. 1, cuadro complementario 1). Las áreas de afectación más comunes incluyen los sistemas cardiovascular, nervioso central, gastrointestinal y endocrino, aunque cualquier sistema orgánico puede verse afectado.

El reconocimiento del síndrome de Williams como un síndrome clínico diferenciado se remonta a mediados del siglo XX^{1–3} y el conocimiento del fenotipo se ha ampliado de manera constante durante los siguientes ~60 años.

Ahora sabemos que la enfermedad cardiovascular se presenta con en la mayoría de los individuos con WS^{4–6}, mayor frecuencia.

Anormalidades frecuentes que involucran estenosis vasculares de arterias de mediano y gran calibre (conocidas como arteriopatía por elastina)⁷. Dependiendo de la ubicación, la gravedad y el momento de aparición, el tratamiento de la vasculopatía consiste en intervenciones no invasivas o quirúrgicas complementadas con monitoreo de por vida. Otras características cardiovasculares incluyen hipertensión y un riesgo pequeño pero aumentado de muerte súbita cardiovascular^{8–12}.

El fenotipo del desarrollo neurológico es único y multifacético. La discapacidad intelectual leve a moderada es

Es una afección común pero no universal que se presenta junto con un perfil cognitivo distintivo de fortalezas y debilidades relativas^{13,14}. Además, existe un perfil de personalidad característico que incluye una excesiva amabilidad, una capacidad de atención reducida y/o distracción, fobias específicas no sociales y ansiedad^{15,16}.

La base genética del síndrome de Williams se identificó por primera vez en 1993, cuando los estudios de hibridación in situ con fluorescencia (FISH) mostraron la eliminación de un alelo de elastina (ELN) en el cromosoma 7q11.23. Ahora sabemos que el síndrome de Williams es causado por una microdeleción de <2 pares de megabases (Mb) en el cromosoma 7q11.23 y que la arquitectura genómica local predispone a la aparición de novo de esta deleción¹⁸.

Por lo tanto, los individuos con síndrome de Williams son hemigotos para los 25 a 27 genes que corresponden a este intervalo y la reducción en el producto genético de varios genes clave contribuye a aspectos específicos del fenotipo del síndrome de Williams.

Desde que se describió inicialmente el síndrome de Williams, se han logrado avances en nuestra comprensión de la complejidad y la naturaleza cambiante del fenotipo, la base genética del síndrome de Williams, los mecanismos que conducen a fenotipos seleccionados y el beneficio de ciertas intervenciones.

Correo electrónico: POBER.BARBARA@MGH.HARVARD.EDU

<https://doi.org/10.1038/s41572-021-00276-z>

Direcciones de los autores

¹ División de Medicina Vascular Traslacional, Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre, Institutos Nacionales de Salud, Bethesda, MD, EE. UU.

² La Escuela Sagol de Neurociencia y la Escuela de Ciencias Psicológicas, Universidad de Tel Aviv, Tel Aviv, Israel.

³ Departamento de Pediatría, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

⁴ Departamento de Ciencias Psicológicas y Cerebrales, Universidad de Louisville, Louisville, KY, EE. UU.

⁵ Departamento de Medicina, Universidad de Toronto, Toronto, Ontario, Canadá.

⁶ Departamento de Psicología, Universidad Macquarie, Sydney, Australia.

⁷ Departamento de Pediatría, Hospital General de Massachusetts y Facultad de Medicina de Harvard, Boston, MA, EE. UU.

Sin embargo, quedan muchas más preguntas sin respuesta. En consecuencia, nuestra capacidad para optimizar la atención y mejorar los resultados es modesta. En este manual, ofrecemos una instantánea de las características seleccionadas del síndrome de Williams a lo largo de la vida, describimos las tecnologías de diagnóstico actuales y emergentes, analizamos la base genética de algunas de las características más impactantes del síndrome de Williams y profundizamos en los mecanismos fisiopatológicos, cuando se conocen. Esta información es clave para la formulación de futuras preguntas de investigación de alta prioridad, cuyas respuestas podrían acelerar los tratamientos específicos del síndrome de Williams.

Epidemiología

El síndrome de Williams es una enfermedad genética poco frecuente y panétnica. Aunque este síndrome se ha descrito en diferentes poblaciones de todo el mundo, la mayoría de los informes abordan hallazgos clínicos y moleculares, con poco enfoque en los datos epidemiológicos. El estudio epidemiológico más citado es de Noruega¹⁹, que informa una prevalencia de 1 en 7.500 nacidos vivos, una prevalencia más alta que la que se cita a menudo en muchas fuentes no epidemiológicas^{20,21}. El síndrome de Williams es lo suficientemente raro como para que la mayoría de los médicos, científicos e investigadores lo desconozcan.

La edad de diagnóstico del síndrome de Williams ha tendido a ser más temprana en las últimas décadas, sobre todo en los países de altos ingresos con mayor disponibilidad de pruebas de diagnóstico molecular. En cohortes de los EE. UU. y Australia, la edad media de diagnóstico disminuyó en más de 2 años a alrededor de 1 año de edad desde la década de 1980 (BAK y MP, trabajo no publicado). Sin embargo, las series de otros países indican que el diagnóstico a menudo todavía se establece durante la infancia en lugar de en la infancia, incluso con acceso a confirmación molecular^{22,23}. Varios estudios informaron sobre la particular dificultad de diagnosticar el síndrome de Williams en las poblaciones africanas (o en aquellas de ascendencia africana)^{24–26}

debido a una variedad de factores. Desafortunadamente, casi todos los estudios sobre el síndrome de Williams, independientemente del tema, describen individuos caucásicos y se han publicado pocos estudios cuyos participantes representan poblaciones diversas²⁷. Cabe destacar que la ausencia de enfermedad cardiovascular clínicamente evidente se asoció con un diagnóstico más tardío²⁸.

La prevalencia del síndrome de Williams es comparable en hombres y mujeres^{5,29}. Sin embargo, los hombres tienen más probabilidades de padecer cardiopatía grave³⁰, especialmente estenosis aórtica supravulvar (SVAS)^{29,31}. No hay evidencia de que la prevalencia del síndrome de Williams cambie con la edad de los padres. Además, no se han asociado diferencias consistentes en el fenotipo con el sexo del progenitor transmisor (es decir, si la delección surgió en el espermatozoide o en el óvulo)^{18,32}.

Las anomalías vasculares, como la estenosis vascular sistémica y la estenosis de otras arterias grandes, incluidas las arterias pulmonares, la aorta descendente, las arterias renales, mesentéricas y coronarias, contribuyen a la morbilidad y la mortalidad a lo largo de la vida⁴. Otras características, como la enfermedad diverticular y la disfunción de la válvula aórtica o mitral, también pueden influir en la mortalidad en grupos de mayor edad, pero hasta la fecha no se han cuantificado suficientemente en la literatura. La incidencia de muerte súbita se ha informado como 1:1000 pacientes-año y a menudo se asocia con la administración de sedación o anestesia para cirugía cardíaca; esta tasa es de 25 a 100 veces mayor que en la población general de la misma edad¹². Se han descrito varias cohortes de adultos con participantes de hasta 86 años de edad, pero pocos estudios han incluido un seguimiento de adultos a largo plazo^{33,34}, lo que dificulta estimar con precisión la esperanza de vida de las personas con WS.

Mecanismos/fisiopatología

Mecanismos generales subyacentes al síndrome de Williams

En la década de 1990, aparecieron pruebas contundentes que indicaban que el síndrome de Williams era un trastorno genético con un modo de herencia autosómico dominante^{35–38}. No se sabe que los factores de riesgo no genéticos contribuyan a la aparición del síndrome de Williams.

Estructura genómica y reordenamientos. El síndrome de Williams es causado por la pérdida patológica de la región crítica de Williams (WSR), una región de 1,55–1,83 Mb que abarca entre 25 y 27 genes únicos codificadores de proteínas en el cromosoma 7q11.23. La WSCR sufre con frecuencia reordenamientos debido a la presencia de duplicaciones segmentarias grandes y complejas denominadas repeticiones de bajo número de copias (LCR), que son muy similares entre sí y flanquean la WSCR³⁹. Las LCR se extienden por varios cientos de kilobases, están compuestas por genes y pseudogenes organizados en bloques distintos (designados A, B y C) y contienen tramos extensos con una identidad de nucleótidos de >99%. Se cree que surgieron durante la evolución de los primates, primero por duplicación de segmentos más pequeños y luego por reordenamiento de elementos transponibles (por ejemplo, mediado por Alu), para producir el complejo ordenamiento que existe en los humanos hoy en día⁴⁰.

Los LCR median eventos de recombinación homóloga no alélica (NAHR) entre secuencias de ADN altamente similares durante la meiosis, lo que resulta en una mayor tasa de eventos de variación del número de copias (CNV) de novo dentro de la [región39,41–43](#) (Fig. 2). La delección de WS ocurre comúnmente a través de NAHR entre secuencias del bloque B en orientación directa entre sí, con puntos de ruptura específicos que dependen del sitio preciso de NAHR³⁹. El evento recíproco (es decir, la duplicación de la misma área genómica) produce una condición conocida como síndrome de duplicación 7q11.23, que resulta en tres copias de cada gen WSCR. La recombinación entre bloques B (LCR con la identidad de nucleótidos más alta) en una orientación invertida en lugar de directa resulta en una inversión del segmento cromosómico intermedio⁴²

(Fig. 2). Esta inversión, que está presente en el 6-7% de la población general⁴⁴, no causa síntomas⁴⁵ pero parece aumentar la incidencia de reordenamientos meióticos posteriores^{42,44}. También se han observado otros reordenamientos específicos del LCR con mayor frecuencia en los padres transmisores de niños con WS⁴¹.

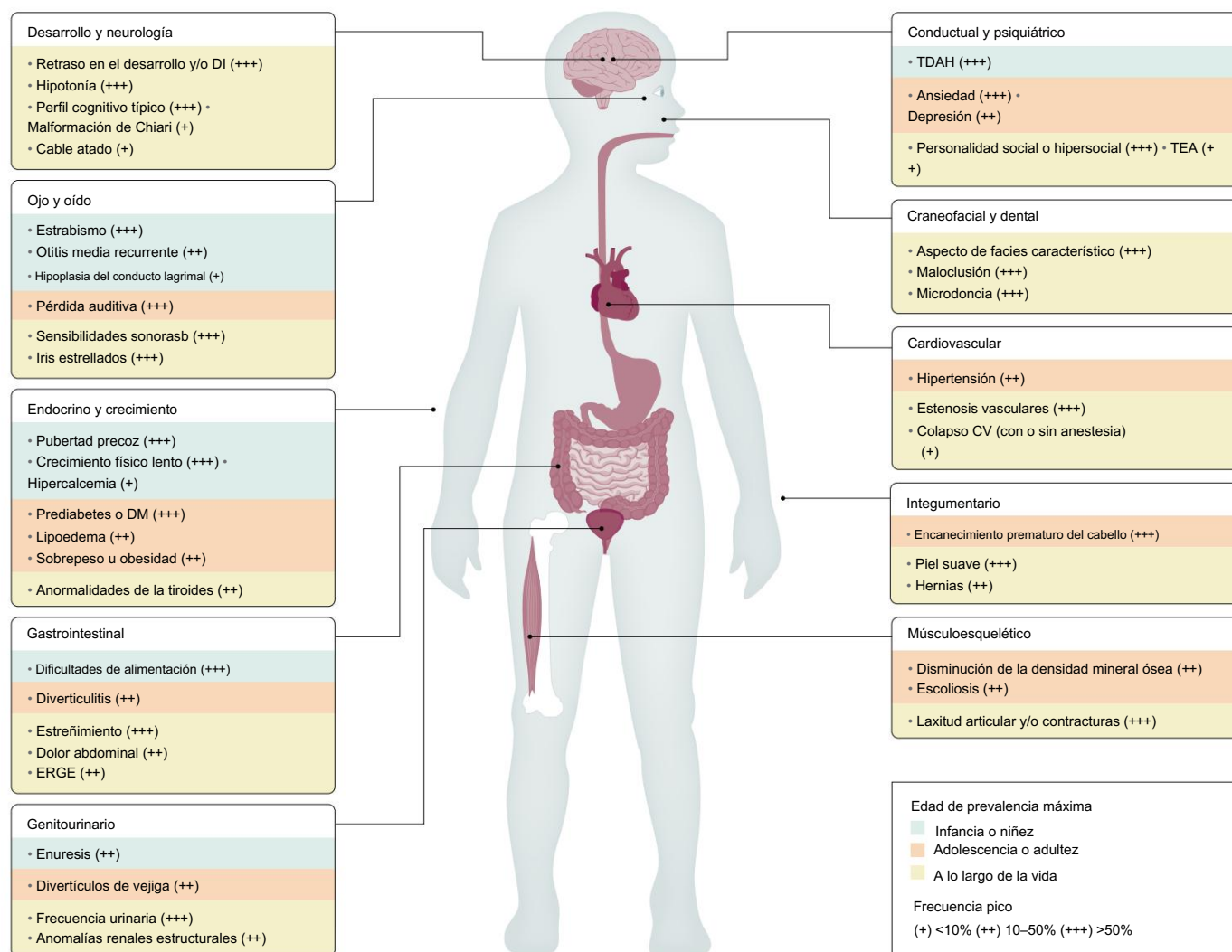


Fig. 1 | Características destacadas del síndrome de Williams. Se indican la edad de prevalencia máxima y la frecuencia de signos o síntomas destacados en los sistemas orgánicos afectados en el síndrome de Williams (WS). En el cuadro complementario 1 se incluye lectura adicional sobre características seleccionadas que no fueron el foco de la revisión. a Las estimaciones de la coexistencia de trastorno del espectro autista (TEA) varían (12-20%). La mayoría de las personas con WS que tienen TEA encajan en el subtipo de TEA activo pero extraño de Wing y Gould^{29,32,33} en lugar del subtipo distante de TEA. Como tal, el diagnóstico y las intervenciones para el TEA en el síndrome de Williams son complejos e idealmente se benefician de la participación de profesionales que tienen conocimientos sobre ambos trastornos. b Las sensibilidades sonoras incluyen una o más de las siguientes: hiperacusia, odinacusia, alodinia auditiva y fascinaciones auditivas. TDAH, trastorno por déficit de atención e hiperactividad; CV, cardiovascular; DM, diabetes mellitus; ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico; DI, discapacidad intelectual.

Deleciones atípicas. Si bien la mayoría de las deleciones abarcan el intervalo típico de 1,55 a 1,83 Mb en 7q11.23, hay individuos con deleciones raras que abarcan segmentos más pequeños o más grandes del WSCR, a menudo con un punto de ruptura común y uno único. Las deleciones más grandes que se extienden más allá del WSCR generalmente causan características adicionales. Cuando estas deleciones se extienden hacia el telómero y abarcan los genes YWHAG y/o MAGI2, las convulsiones son comunes^{46,47}, aunque existen informes de epilepsia en individuos con la deleción típica⁴⁸. La inclusión del gen AUTS2 en el lado centromérico puede resultar en un tamaño de cabeza más pequeño que el que se observa habitualmente en el síndrome de Williams⁴⁹ y las deleciones más grandes también pueden alterar el perfil conductual característico del síndrome de Williams^{49,50}. La deleción de HIP1 (anteriormente HSP27) en particular se ha asociado con una discapacidad intelectual más grave^{50,51}.

Las deleciones más pequeñas dan como resultado un subconjunto de las características fenotípicas observadas en el WS^{40,50,52-64} clásico, pero las correlaciones claras entre el tamaño de la deleción y las características fenotípicas específicas son difíciles de establecer, con la excepción de ELN. Esto probablemente se deba a la escasez y variedad de deleciones pequeñas, los diferentes métodos de evaluación fenotípica y la alta probabilidad de los efectos combinatorios de la deleción genética. En la siguiente sección se analizan varias relaciones genotipo-fenotipo específicas.

Análisis genómicos. Se ha demostrado que los eventos de CNV de la región 7q11.23 afectan tanto la transcripción génica como la metilación del ADN en todo el genoma. Los estudios iniciales en líneas celulares de linfoblastos de WS identificaron la desregulación de genes involucrados en la glucólisis y la migración neuronal⁶⁵, mientras que estudios posteriores del ARN sanguíneo destacaron la

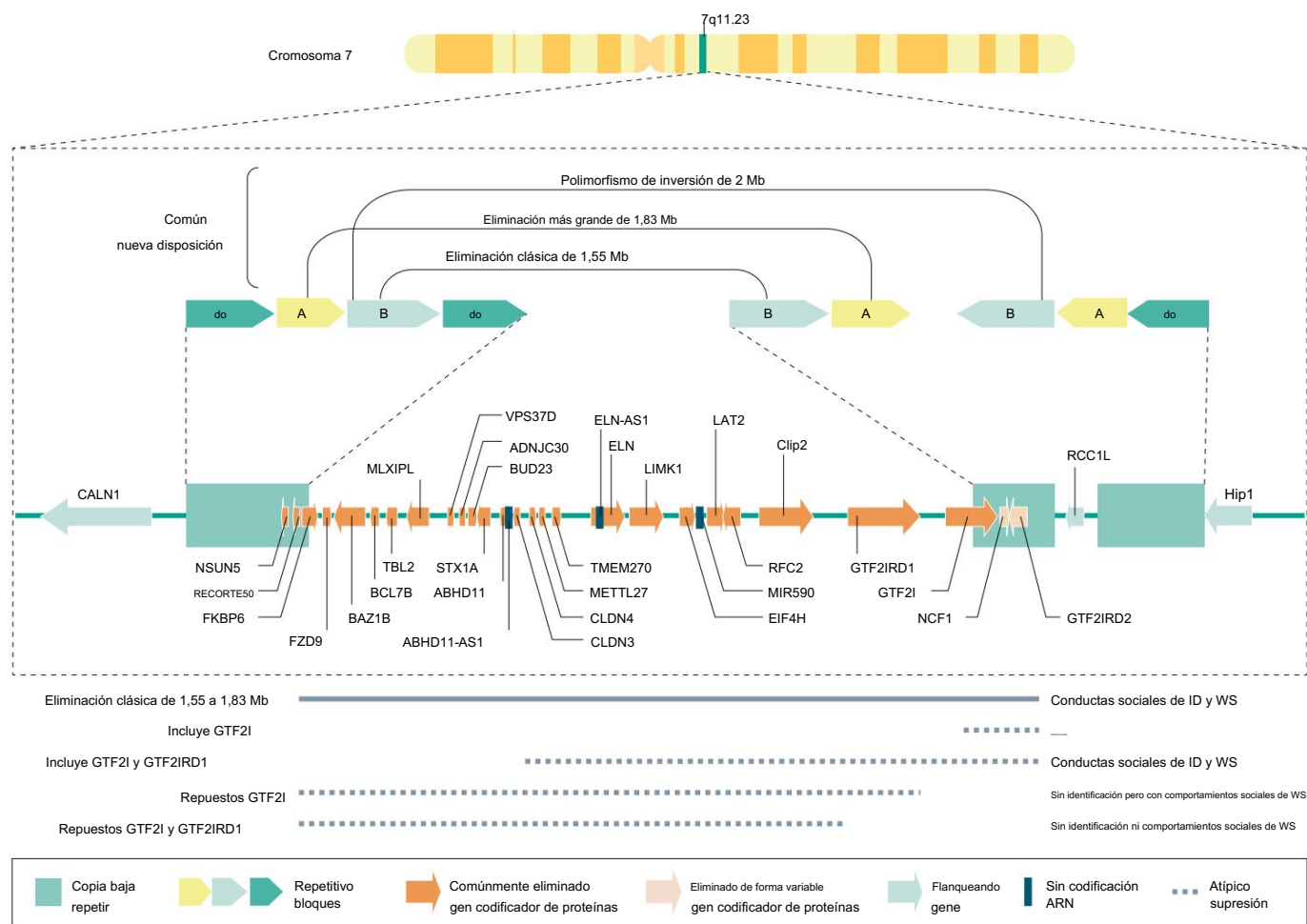


Fig. 2 | Organización genómica de la región crítica del síndrome de Williams. La gran mayoría de las deleciones del síndrome de Williams (WS) (~90%) abarcan una región de 1,55 pares de bases (Mb) que abarca 25-27 genes codificadores de proteínas en la región crítica del WS en el cromosoma 7q11.23, y el resto es ligeramente más grande (1,83 Mb)³⁹. La deleción más grande y menos común ocurre entre repeticiones de bajo número de copias designadas como "bloques A", que están presentes en los grandes simios, mientras que la deleción más pequeña y más común ocurre entre "bloques B", que solo están presentes en humanos. Los bloques B se originan a partir de un evento de duplicación evolutiva más reciente y tienen una identidad de secuencia más alta que los bloques A40. La deleción del WS ocurre comúnmente a través de una recombinación homóloga no alélica entre secuencias del bloque B en orientación directa entre sí³⁹; sin embargo, también ocurre una recombinación entre bloques B en una orientación invertida, lo que resulta en la inversión del segmento cromosómico intermedio⁴². Las deleciones más pequeñas y atípicas ocurren con poca frecuencia, pero pueden proporcionar información valiosa sobre la relación genotipo-fenotipo^{59,62,138–140}. Existen varios nombres para muchos de los genes asignados a la región crítica de WS ([MGE](#) Gene). ID, discapacidad intelectual. Adaptado de la referencia [295](#), Springer Nature Limited.

regulación positiva de tres módulos de expresión genética vinculados a la activación de células B, el procesamiento del ARN y el transporte del ARN⁶⁶.

El análisis del transcriptoma de tipos celulares más relevantes ha sido posible gracias a la capacidad de reprogramar células somáticas en células madre pluripotentes inducidas (iPSC) y dirigir las hacia linajes celulares específicos⁶⁷. Por ejemplo, las neuronas corticales derivadas de iPSC de individuos con síndrome de Williams muestran una expresión reducida de genes involucrados en la actividad del receptor de neurotransmisores, el ensamblaje sináptico y los complejos de canales de potasio⁶⁸. Una comparación de la expresión génica en iPSC de Williams con las de individuos con síndrome de duplicación 7q11.23 reveló que muchos de los genes expresados diferencialmente tienen un patrón de expresión simétricamente opuesto⁶⁹. Se observó un patrón simétrico similar dependiente de la dosis de genes en el análisis de metilación del ADN del ADN sanguíneo de individuos con Williams (deleción 7q11.23) y aquellos con el síndrome de Williams (deleción 7q11.23)

Síndrome de duplicación 7q11.2370, lo que sugiere que la CNV en esta área afecta la regulación epigenética del genoma.

Mecanismos moleculares

El WSCR contiene entre 25 y 27 genes y varios ARN no codificantes. El conocimiento sobre cómo cada uno de estos genes contribuye al fenotipo del síndrome de Williams sigue aumentando (Fig. 3). Varios modelos de ratón informan estos esfuerzos, incluidos knockouts de un solo gen, así como la eliminación de todo el WSCR (deleción completa (CD))⁷¹⁻⁷³ y dos medias deleciones (deleción proximal (PD) y deleción distal (DD))⁷⁴. Para refinar las correlaciones genotipo-fenotipo, nos centraremos solo en modelos de knockout de un solo gen seleccionados.

Siete genes (BAZ1B, VPS37D, STX1A, LIMK1, CLIP2, GTF2IRD1 y GTF2I) tienen una puntuación de probabilidad de intolerancia a la pérdida de función (pLI) de 0,9 o superior⁷⁵, lo que sugiere que solo un subconjunto de los genes en el WSCR

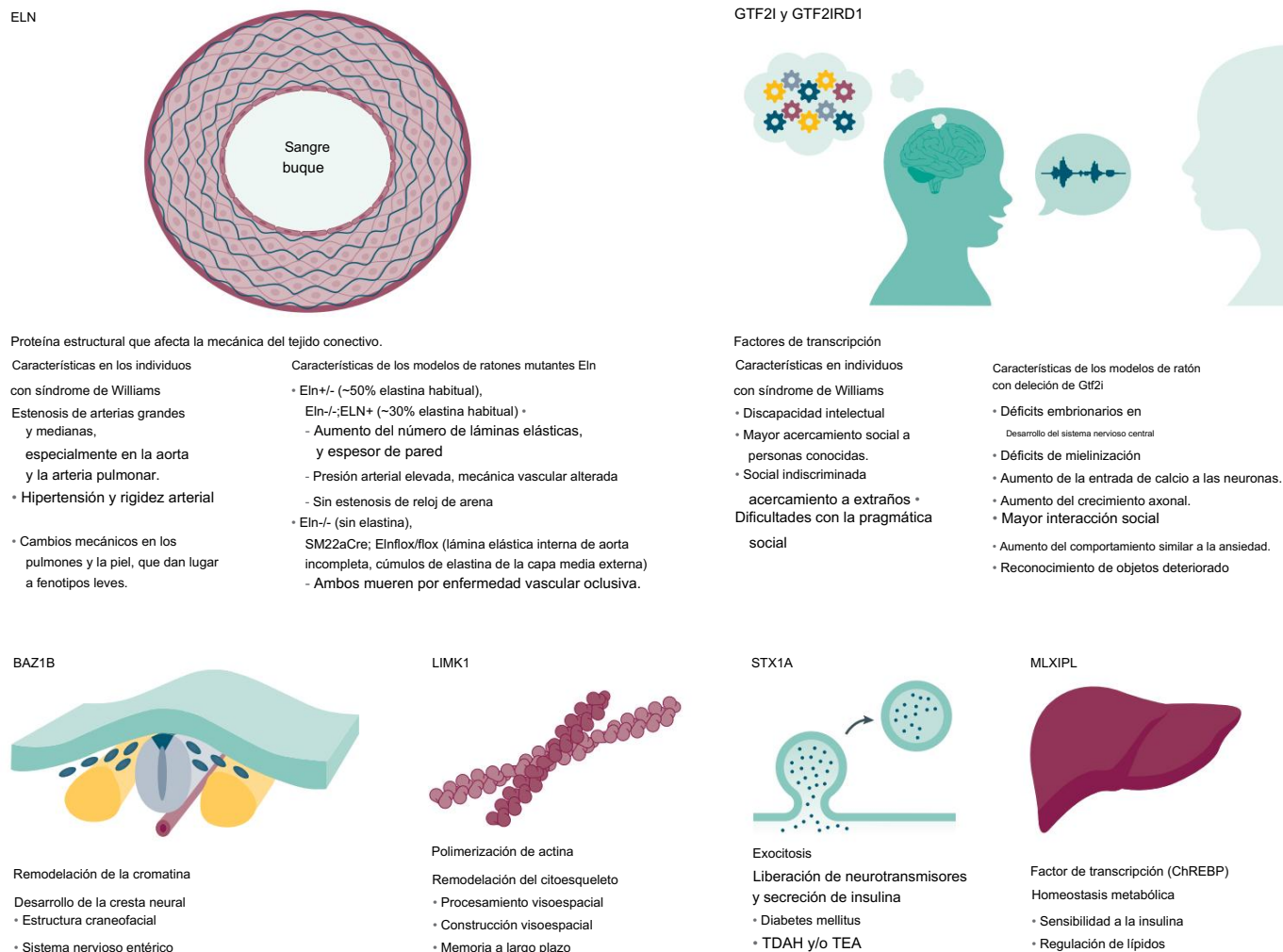


Fig. 3 | Consecuencias fenotípicas de la eliminación de genes clave en la región crítica del síndrome de Williams. Se muestran relaciones genotipo-fenotipo putativas o dilucidadas para seis genes en la región crítica del síndrome de Williams, incluidos ELN, GTF2I y GTF2IRD1, BAZ1B, LIMK1, STX1A y MLXIPL, que codifica la proteína de unión al elemento sensible a los carbohidratos (ChREBP). Se indican los fenotipos en modelos de ratón y en individuos con síndrome de Williams para ELN y GTF2I. genes porque, en la actualidad, sus mecanismos de acción están mejor delineados y ofrecen los mejores objetivos para la terapia. TDAH, trastorno por déficit de atención e hiperactividad; TEA, trastorno del espectro autista; PA, presión arterial; SNC, sistema nervioso central.

Contribuye directamente al fenotipo. La puntuación pLI se calcula examinando la frecuencia de variantes con pérdida de función en una población; menos variantes de las esperadas se asocian con una puntuación más alta e implican una mayor probabilidad de patogenicidad. Es importante señalar que el gen con mayor respaldo para un papel en las consecuencias fenotípicas del síndrome de Williams es el ELN, que tiene un pLI de 0.

De manera similar, existe evidencia considerable que implica la eliminación de MLXIPL (pLI = 0,05) en aspectos metabólicos del WS. Estos dos ejemplos ponen de relieve la ineficacia de los predictores como el pLI para identificar todos los genes patogénicos. A continuación se ofrece una descripción general de las correlaciones genotipo-fenotipo mejor caracterizadas para los genes WSCR.

Elastina. El gen ELN se transcribe en tejidos que se estiran y se encogen, como los pulmones, la piel y las arterias elásticas (incluida la aorta, donde la elastina representa hasta el 50% del peso seco del vaso)^{76,77}. La proteína consta de dominios hidrófobos y de reticulación repetidos.

Los enlaces cruzados permiten que los monómeros se unan entre sí.

otro en un polímero altamente entrelazado que permite la distribución de la fuerza, mientras que los dominios hidrófobos impulsan el proceso de retroceso a través de la entropía cuando se exponen a un entorno acuoso con expansión tisular (estiramiento)^{78,79}. El polímero tiene una larga vida, con una ventana corta para la deposición y una vida media calculada de 74 años⁸⁰. Curiosamente, aunque la elastogénesis robusta ocurre solo durante el crecimiento y desarrollo tempranos, ELN

Se cree que el ELN se transcribe continuamente a lo largo de la vida⁸¹. Fuera de esta estrecha ventana de desarrollo, las transcripciones del ELN se renuevan rápidamente^{82,83}. Por lo tanto, esta conexión entre la transcripción, la traducción y el ensamblaje es propicia para la investigación.

Individuos con mutaciones puntuales de pérdida de función^{84–86} o las delecciones intragénicas⁸⁷ dentro de ELN tienen SVAS familiar asociado a ELN y desarrollan manifestaciones cardiovasculares que son indistinguibles de las encontradas en el síndrome de Williams. Las características comunes incluyen estenosis focal o de segmento largo (estrechamiento) de las grandes arterias elásticas en el contexto de una **vasculatura globalmente estrecha y de paredes gruesas**^{4,6,7,30,88}.

La estenosis de las arterias aórtica supraavalvular y pulmonar supraavalvular son las más comunes y muestran una variabilidad considerable en la gravedad^{29,89}. Si bien las estenosis de la arteria pulmonar a menudo mejoran con la edad, el estrechamiento del lado aórtico puede permanecer igual, mejorar o empeorar con el tiempo^{5,88,90}. Otros vasos, como la aorta descendente, las arterias renales, las arterias mesentéricas y las coronarias también pueden presentar estenosis, con sintomatología que apunta a una hipoperfusión del órgano terminal asociado (hipertensión, dolor abdominal e hipoperfusión cardíaca con elevación del ST o muerte súbita). Incluso en ausencia de estenosis, los individuos con SW o SVAS familiar tienen altas tasas de hipertensión y rigidez vascular, que son detectables ya en la infancia y la niñez^{8,91}. Se ha informado de un aumento del riesgo relativo de muerte súbita con y sin anestesia^{10,92-94}; El mecanismo preciso por el cual esto ocurre no se conoce actualmente, pero se espera que sea multifactorial, reflejando la compleja fisiopatología vascular⁹⁵.

Los ratones heterocigotos knock out de Eln (Eln^{+/-}) recapitulan características cardiovasculares relevantes del síndrome de Williams, incluyendo engrosamiento de la pared aórtica, hipertensión e hipertrofia cardíaca⁷; sin embargo, ha sido difícil replicar las estenosis supraavalvulares tipo reloj de arena que se observan comúnmente en individuos con síndrome de Williams o SVAS familiar. Ni Eln^{+/-}

ni ratones transgénicos Eln^{-/-} que expresan el ELN humano. Los ratones Eln^{-/-};ELN⁺, que tienen un 30% de los niveles normales de elastina, desarrollan una estenosis franca, aunque los ratones Eln^{-/-};ELN⁺ Los ratones presentan un engrosamiento de la pared arterial, estrechamiento luminal, hipertensión e hipertrofia cardíaca más graves que los ratones Eln^{+/-} ⁹⁶. Se ha descrito estenosis discreta o coartación (estrechamiento congénito) del arco aórtico, así como el desarrollo de neointima (engrosamiento de la íntima característico de las estenosis aórticas segmentarias en el síndrome de Williams) en ratones con una delección homocigótica de Eln restringida a las células musculares lisas vasculares⁹⁷. Desafortunadamente, la mayoría de estos ratones no sobreviven más allá del día 18 posnatal.

Se han postulado varias hipótesis sobre el mecanismo por el cual la insuficiencia de elastina causa arteriopatía de grandes vasos. Se cree que las estenosis segmentarias se desarrollan a través del aumento de la proliferación y migración de células musculares lisas vasculares debido a una reducción o falta de elastina⁹⁸⁻¹⁰⁰. El rastreo de linaje en ratones Eln^{-/-} indica que el exceso de células responsables de la remodelación interna de la pared arterial no son clonales, sino que derivan de múltiples células musculares lisas existentes en la capa media¹⁰¹. La remodelación interna es causada, en parte, por el exceso de señalización de integrina⁹³, ya que la inhibición genética o farmacológica de esta vía reduce la patología vascular y extiende la esperanza de vida en ratones Eln^{-/-} ¹⁰¹. Otros trabajos sugieren que, en lugar de un aumento en la proliferación, la insuficiencia de elastina produce fibrosis medial, movilidad alterada de las células musculares lisas y crecimiento circunferencial anormal, lo que conduce a un tamaño de lumen más pequeño y paredes arteriales más gruesas¹⁰². Estudios adicionales sugieren que la hipertensión surge en ratones Eln^{+/-} como parte de una adaptación del desarrollo para normalizar el estrés de la pared vascular, aprovechando las mayores presiones para mantener abiertos los vasos estrechos, rígidos e insuficientes en elastina¹⁰³, aunque estudios más recientes indican que la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) también puede desempeñar un papel⁷⁴.

Varios mecanismos moleculares y celulares adicionales afectan la patogénesis de la arteriopatía por elastina, incluidos

perturbación de la diana mecanicista de la rapamicina (mTOR) de la mecanodetección del músculo liso¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ y del sistema inmune adaptativo²⁹.

Además de la enfermedad vascular, los pacientes (y ratones) con insuficiencia de elastina tienen deterioro de la función pulmonar¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ y fibras elásticas de la piel^{110,111}, lo que conduce a una alteración de la mecánica tisular. Otras características comunes del tejido conectivo del síndrome de Williams también pueden estar relacionadas con la insuficiencia de elastina, como hernias periumbilicales o inguinales¹¹², voz ronca¹¹³, aparición temprana de arrugas en la piel¹¹¹, formación de cicatrices atípicas¹¹¹ y fenotipos genitourinarios¹¹².

Modificación de NCF1 de la hipertensión mediada por elastina. NCF1 se encuentra en el extremo telomérico del WSCR. Dos NCF1 Los pseudogenes NCF1B y NCF1C están presentes en las regiones LCR que flanquean la delección típica. NCF1 es la subunidad reguladora de varios complejos de NADPH oxidasa (NOX) y genera ROS en múltiples tipos de células, incluidas las células endoteliales, las células musculares lisas y los leucocitos, después de varios estreses^{114,115}. Una delección que elimina NCF1 se encuentra en ~50% de los individuos con WS^{91,116}. La pérdida de NCF1 se ha asociado con una protección relativa contra la hipertensión y la rigidez vascular en individuos con WS^{91,116} y en modelos animales^{74,117,118}.

GTF2I y GTF2IRD1. GTF2I y GTF2IRD1 son genes parálogos ubicados en loci adyacentes en el extremo telomérico del WSCR. Codifican factores de transcripción y contribuyen al comportamiento y desarrollo típicos del WS. A nivel molecular, GTF2IRD1 y GTF2I codifican BEN y GTFII, respectivamente, que son miembros de una familia de proteínas versátiles con amplias actividades funcionales¹¹⁹⁻¹²¹.

GTFII-I es un factor de transcripción multifuncional altamente conservado y expresado de forma ubicua¹²²⁻¹²⁵ que regula la expresión génica^{120,126,127} a través de interacciones con factores de transcripción específicos de tejido y complejos relacionados con la remodelación de la cromatina¹²⁵. GTFII-I se activa en respuesta a varias señales extracelulares y luego se transloca al núcleo^{121,125,126,128}. Se ha demostrado que GTFII-I está involucrado en múltiples procesos, que incluyen la regulación del desarrollo embrionario^{122,129,130}, el ciclo celular^{125,127,131,132}, la dinámica del citoesqueleto de actina, la guía axonal¹³² y la regulación epigenética^{133,134}. De hecho, un estudio basado en iPSC mostró que las alteraciones de GTF2I son responsables del 10 al 20 % de la disregulación de la transcripción en vías relevantes para la enfermedad en el síndrome de Williams y en el síndrome de duplicación 7q11.23, comenzando en el estado pluripotente y amplificándose aún más durante el desarrollo⁶⁹.

Desde un punto de vista fenotípico, los individuos con delecciones clásicas de WSCR¹⁴ y aquellos con delecciones más cortas que resultan en la pérdida de GTF2IRD1 y GTF2I⁶²

(Fig. 2) muestran típicamente discapacidad intelectual, un alto acercamiento social a personas conocidas y un acercamiento social indiscriminado a extraños (también conocido como desinhibición social o hipersociabilidad), y dificultades en la comunicación social (pragmática). Por el contrario, los individuos con delecciones que conservan estos dos genes no suelen mostrar discapacidad intelectual^{40,54,56,59,135-137} ni estas características sociales^{59,138}. Curiosamente, los individuos con delecciones más cortas del síndrome de Williams que conservan GTF2I pero eliminan GTF2IRD1 tampoco suelen mostrar discapacidad intelectual o hipersociabilidad^{136,139}, pero sí

muestran un mayor acercamiento social a las personas conocidas y una dificultad con la pragmática social¹³⁶. Otra evidencia del papel de la dosis del gen *GTF2I* en la capacidad intelectual proviene de una familia con una duplicación muy corta que afecta a *GTF2I* pero no a *GTF2IRD1*; todos los miembros de la familia con la duplicación *GTF2I* tenían discapacidad intelectual, mientras que la capacidad intelectual de aquellos con las dos copias habituales de *GTF2I* era promedio¹⁴⁰.

Al igual que en los seres humanos, la eliminación hemigénica parcial del gen *WSCR* del ratón, que incluye *Gtf2i*, da como resultado una mayor sociabilidad, pero también afecta la coordinación motora en ratones mutantes⁷¹. La eliminación homocigótica de *Gtf2i* en ratones da como resultado letalidad embrionaria debido a graves anomalías del desarrollo^{122,124,141}, como exencefalia y revelación del tubo neural, mientras que los ratones heterocigotos muestran una habituación social deteriorada a un *ratón desconocido*^{141,142}. La eliminación selectiva de *Gtf2i* en neuronas excitatorias conduce a alteraciones de la mielinización, déficits motores e hipersociabilidad, que se normalizan con el rescate farmacológico de la mielinización^{143,144}. La terapia génica intracisternal con *Gtf2i* en el modelo de ratón CD resultó en efectos beneficiosos sobre los déficits conductuales relacionados con conductas motoras, sociales y similares a la ansiedad¹⁴⁵.

En conjunto, estos hallazgos sugieren que la pérdida de un alelo *GTF2I* es un contribuyente importante a la discapacidad intelectual y la desinhibición social que son características de las personas con síndrome de Williams. La eliminación de *GTF2IRD1*, incluso sin la eliminación de *GTF2I*, probablemente contribuye a las dificultades de comunicación social y al aumento general del acercamiento social. Los hallazgos de fenotipos sociales y de ansiedad específicos de *Gtf2i* dependientes de la dosis en modelos de ratón^{146,147} convergen con los observados en los *síndromes de hemidelección y duplicación humanos*^{14,146,148,149}. En un estudio de los efectos del número de copias de *Gtf2i* en la maduración y función de las neuronas corticales, los ratones con una sola copia de *Gtf2i* mostraron un aumento del crecimiento axonal, mientras que este crecimiento disminuyó en ratones con tres copias de *Gtf2i*.

150. Los efectos del crecimiento axonal de *GTFII-I* podrían ocurrir a través de la regulación de la expresión de las proteínas homeobox *DLX5* y *DLX6* (ref. ¹⁵¹), afectando así el equilibrio excitatorio/inhibitorio en el cerebro¹⁵².

Se ha sugerido que este equilibrio es un posible mecanismo que causa el trastorno del espectro autista (TEA)¹⁵³. En este sentido, cabe destacar que tanto la delección^{154,155} como la duplicación¹⁵⁶ del *WSCR* están asociadas con tasas elevadas de TEA.

Otros genes candidatos. En el caso de varios otros genes del *WSCR*, hay evidencias emergentes de una asociación con componentes del fenotipo WS (Fig. 3). *BAZ1B*, un miembro del complejo de remodelación de cromatina B-WICH, es esencial para la correcta migración de células de la cresta neural *in vitro*¹⁵⁷ e *in vivo*¹⁵⁸ y se ha propuesto como un regulador maestro del desarrollo craneofacial humano¹⁵⁷.

Como el sistema nervioso entérico también se deriva de la cresta neural¹⁵⁹, es posible que la invasión anormal del intestino contribuya a los fenotipos gastrointestinales del síndrome de Williams, como la dismotilidad y el estreñimiento crónico.

LIMK1 regula el ensamblaje y desensamblaje del citoesqueleto de actina y se ha relacionado con la capacidad cognitiva visoespacial en individuos con *WS64* y en la población general¹⁶⁰. Los ratones *Limk1*^{-/-} muestran capacidad cognitiva visoespacial.

Déficits, una morfología alterada de las espinas dendríticas y una plasticidad sináptica reducida, lo que conduce a una memoria a largo plazo reducida. La expresión de *Limk1* puede ser regulada positivamente tanto por el factor neurotrófico derivado del cerebro¹⁶¹ como por la proteína de unión al elemento de respuesta al AMPc¹⁶², lo que sugiere posibles vías terapéuticas.

La sintaxina 1A (*STX1A*) es un miembro clave del complejo proteico que media la fusión de vesículas exocíticas, lo que permite la liberación de neurotransmisores en la sinapsis. Los trastornos neuropsiquiátricos que se encuentran en individuos con síndrome de Williams se han asociado con *variantes de STX1A*^{163,164}.

La secreción de insulina del páncreas también depende de la exocitosis¹⁶⁵ y los niveles de *STX1A* están de hecho reducidos en miembros de la población general con diabetes mellitus tipo 2¹⁶⁶. La diabetes es común en adultos con *WS*¹⁶⁷, lo que sugiere un posible vínculo fisiológico con *STX1A*.

Hemicigosis. Como el gen *MLXIPL*, que codifica el factor de transcripción *ChREBP* que regula tanto el metabolismo de la *glucosa*^{168,169} como el de los lípidos¹⁷⁰, también se encuentra dentro del *WSCR*, tanto *ChREBP* como *STX1A* podrían contribuir a los fenotipos metabólicos en el síndrome de Williams.

La variación bialélica sin sentido en *DNAJC30* se asoció recientemente con la neuropatía óptica hereditaria de Leber en humanos¹⁷¹, una afección mitocondrial. Hasta la fecha, no se han descrito características similares en el síndrome de Williams. La delección bialélica de *DNAJC30* en ratones también produce disfunción mitocondrial y cambios de conducta¹⁷². Se necesita más investigación para investigar el impacto de la hemidelección aislada en humanos, pero se debe considerar el impacto potencial de este gen en el desarrollo neurológico.

Diagnóstico, detección y prevención

Diagnóstico clínico

El síndrome de Williams es un trastorno multisistémico con un patrón amplio pero característico de afectación de órganos (fig. 1), que incluye una apariencia facial distintiva^{173–175} (fig. 4). Como no existe un cribado neonatal para el síndrome de Williams, la consideración clínica del diagnóstico se basa en la presencia de signos y/o síntomas sugestivos. A continuación, describimos las características de presentación más comunes que llevan a considerar un diagnóstico de síndrome de Williams. Cabe destacar que la extensión y la distribución exacta de la afectación de los sistemas pueden variar considerablemente de un paciente a otro.

Diferencias craneofaciales. Los individuos con síndrome de Williams a menudo presentan rasgos faciales que no son típicos de su familia. Los rasgos prominentes en los bebés y niños pequeños incluyen una frente amplia, plenitud periorbitaria, puente nasal plano, mejillas llenas, surco nasal largo y un mentón pequeño y delicado. Los adolescentes y adultos a menudo continúan teniendo micrognatia, pero la cara se alarga con el tiempo, el puente nasal ya no es plano y hay plenitud de los labios con una boca ancha (especialmente apreciada al sonreír). En la figura 4 se muestran niños y adultos de diferentes orígenes étnicos de Brasil con síndrome de Williams confirmado molecularmente.

Anomalías cardiovasculares. La enfermedad cardiovascular en el síndrome de Williams se presenta típicamente con un soplo cardíaco. La evaluación en niños generalmente revela estenosis de las arterias pulmonares principales o de las ramas de las mismas. La enfermedad vascular pulmonar es a menudo menos prominente en individuos mayores.

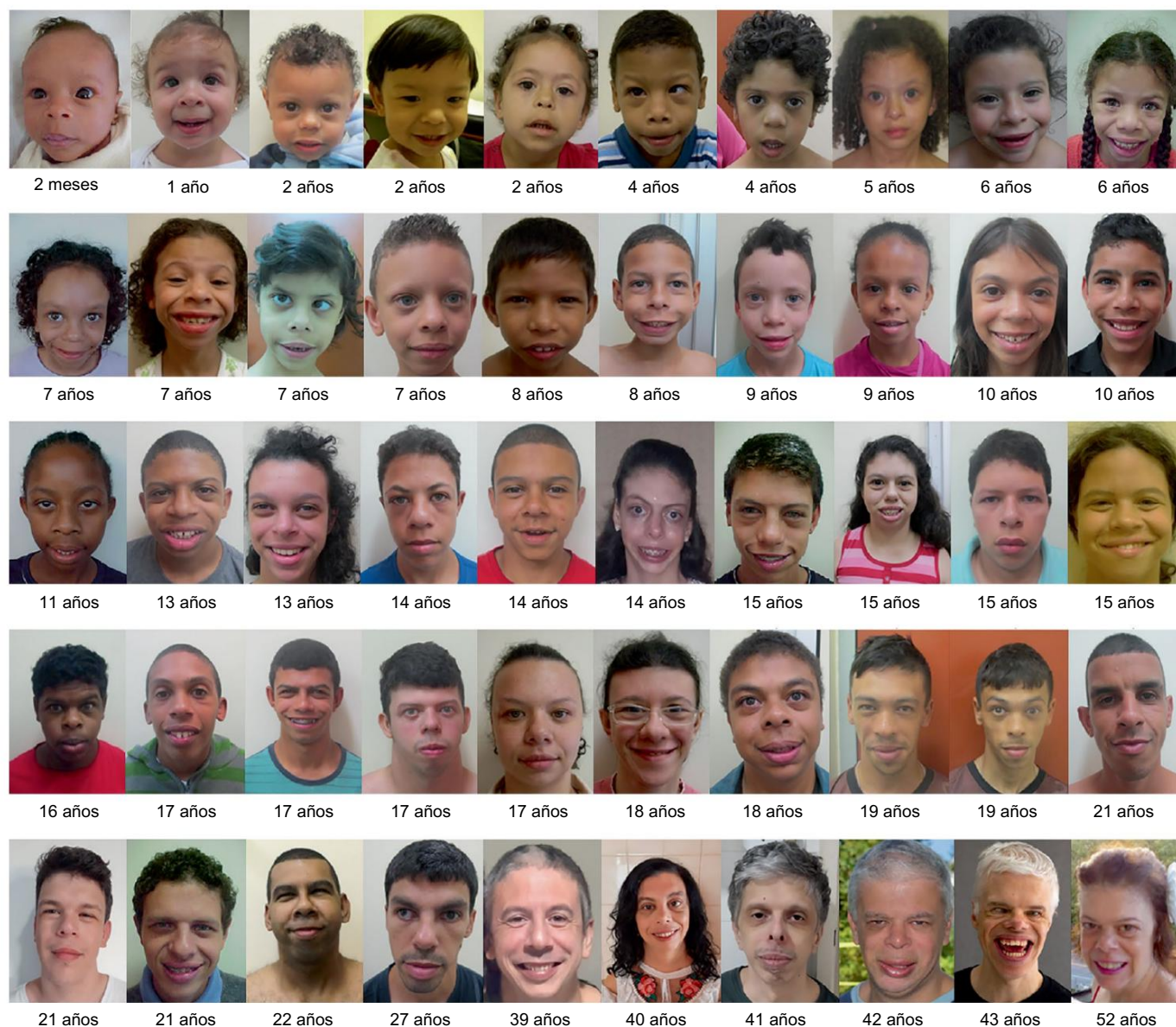


Fig. 4 | Rasgos faciales de niños y adultos con síndrome de Williams de diferentes orígenes étnicos. Fotografías faciales de individuos de diferentes orígenes raciales y/o étnicos de 2 meses a 52 años con síndrome de Williams confirmado molecularmente. Las características distintivas en bebés y niños incluyen frente ancha, plenitud periorbitaria, puente nasal plano, mejillas llenas, surco nasolabial largo y un mentón pequeño y delicado. Muchos adolescentes y adultos continúan teniendo micrognatia y la cara a menudo se alarga con el tiempo mientras que el puente nasal ya no es plano y hay plenitud de los labios con una boca ancha (especialmente apreciada al sonreír). Los padres o cuidadores de todos los individuos firmaron el consentimiento para la publicación de la imagen de su familiar. La presencia de más fotos de hombres que de mujeres en adolescentes y adultos refleja únicamente la disponibilidad de los pacientes.

con síndrome de Williams. Otras características cardiovasculares del síndrome de Williams, como estenosis en otros vasos, defectos septales, hipertensión, rigidez vascular o anomalías del ECG, generalmente no son motivo de derivación, pero pueden estar presentes en el momento del diagnóstico.

Hipercalcemia. La hipercalcemia tratable (calcio sérico $>12,0$ mg/dl) se observa en el 5-10% de los niños con síndrome de Williams y, cuando está presente, suele ocurrir entre los 6 y los 30 meses de edad¹⁷⁶. Si bien algunos niños con hipercalcemia son irritables y muestran una ingesta oral deficiente, otros casos se detectan incidentalmente mediante pruebas de laboratorio.

Preocupaciones relacionadas con el crecimiento. En promedio, los niños y adultos con síndrome de Williams son más bajos de lo esperado para su edad¹⁷⁷. Una vez que se realiza el diagnóstico, existen tablas de crecimiento específicas para el síndrome de Williams para trazar el crecimiento esperado de los niños^{178,179}. Además, muchos bebés con síndrome de Williams presentan cólicos prolongados, pueden tener dificultad para alimentarse debido a retrasos o sensibilidades motoras orales y tienen dificultad para ganar peso.

Retraso del desarrollo, discapacidad intelectual y perfil conductual. El retraso del desarrollo es casi universal y el 75% de los niños mayores y adultos con síndrome de Williams tienen discapacidad intelectual (CI <70)¹⁷⁸, mientras que la mayoría de los demás individuos

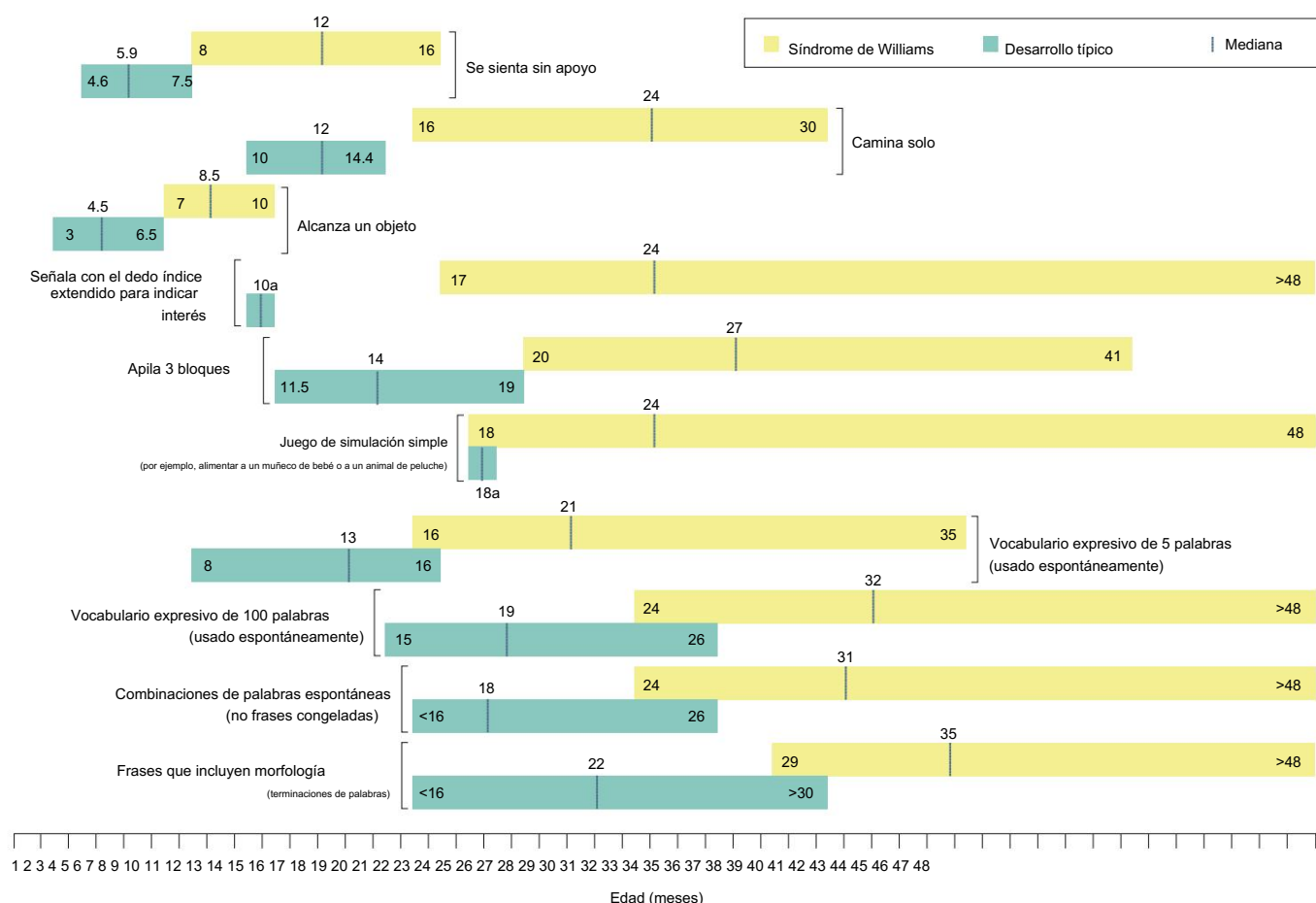


Fig. 5 | Hitos del desarrollo de niños muy pequeños con síndrome de Williams. Edades medias (en meses) y percentiles 90 y 10 para el logro de diversos hitos de motricidad gruesa, motricidad fina, cognitiva y del lenguaje en niños muy pequeños con síndrome de Williams en relación con niños con un desarrollo normal^{154,296–304}. Los números sobre la línea discontinua indican la edad media; los números dentro de las barras indican los percentiles 10 (izquierda) y 90 (derecha). a No es posible, a partir de la literatura disponible, determinar los percentiles 10 y 90 para niños con un desarrollo normal.

que presentan un coeficiente intelectual límite (70-79) y/o deterioros neuropsicológicos más específicos^{13,14}.

Muchos padres con experiencia notan casi inmediatamente las diferencias con respecto a los bebés con un desarrollo normal, pero otros padres pueden no preocuparse hasta que se dan cuenta de que su hijo con síndrome de Williams no está alcanzando los hitos motores o del lenguaje (Fig. 5). Las características del TEA también pueden dar lugar a una derivación.

Diagnóstico diferencial

Es importante distinguir el síndrome de Williams de otros síndromes con características superpuestas. Existen ciertas características altamente sugestivas (como la SVAS, la hipercalcemia y los rasgos faciales característicos) que, cuando son observadas en combinación por un examinador experimentado, permiten obtener fácilmente un diagnóstico clínico correcto del síndrome de Williams. Aunque algunos otros trastornos (como el síndrome de alcoholismo fetal, las rasopatías y el síndrome de FG) son evocadores del síndrome de Williams, ya que tienen un patrón similar de afectación de órganos, el examen detallado de sus características específicas revela diferencias claras con el síndrome de Williams. Sin embargo, algunas personas acuden al médico debido a una sola característica destacada. Dependiendo del síntoma específico que se presente, el diagnóstico diferencial

Varía; la Tabla complementaria 1 se presenta para ayudar a los médicos en ese contexto. Una sospecha clínica de síndrome de Williams siempre debe confirmarse con pruebas genéticas (ver a continuación).

Enfoques de prueba

Los métodos de laboratorio más utilizados disponibles para detectar la microdelección 7q11.23 incluyen la hibridación in situ con fluorescencia (FISH), los marcadores microsatélites polimórficos, la amplificación de sonda dependiente de ligadura múltiple y el análisis de microarrays cromosómicos (CMA) (Tabla 1). El CMA es el único método actual que no requiere que el médico sospeche un diagnóstico específico de síndrome de Williams antes de realizar la prueba. Además de proporcionar un mapeo de los límites de delección y ofrecer la capacidad de detectar delecciones atípicas, el CMA también puede identificar eventos CNV adicionales en otras partes del genoma. La amplificación de sonda dependiente de ligadura múltiple y los marcadores microsatélites polimórficos se utilizan a menudo en países de ingresos bajos y medios debido a su menor costo que la FISH y el CMA^{22,23,180,181}.

Las tecnologías más nuevas, como el software de reconocimiento facial^{182–184}, pueden ayudar a enfocar el diagnóstico diferencial y se han evaluado en individuos de diversos orígenes raciales y étnicos; la precisión diagnóstica de

Tabla 1 | Resumen de los métodos para diagnosticar el síndrome de Williams

Método	Ventajas actuales	Desventajas actuales
Métodos disponibles		
Marcadores microsatélites de bajo costo		Puede ser poco informativo Necesidad de muestra de trio
Amplificación de sonda dependiente de ligadura multiplex	Bajo costo	Requiere que el proveedor que realiza el pedido sospeche que hay WS para solicitar la sonda correcta
	Altamente eficaz	
	Posibilidad de detectar otras microdeleciones o duplicaciones (según lo determinado por la cobertura de la sonda)	
Hibridación in situ con fluorescencia	Alta sensibilidad	Costo más alto
	Puede detectar translocaciones (dependiendo de la disponibilidad de cobertura de la sonda)	Falso negativo para deleciones más pequeñas No es posible determinar el tamaño de eliminación
		Requiere que el proveedor que realiza el pedido sospeche que hay WS para solicitar la sonda correcta
Microarray cromosómico	Alta positividad	El costo más alto de las pruebas disponibles actualmente
	Capaz de determinar el tamaño de eliminación	No se puede detectar translocación o inversión equilibrada
	Capaz de determinar CNV en otras partes del genoma	
	El proveedor que realiza el pedido no necesita sospechar de WS para solicitar esta prueba	
Métodos emergentes		
Pruebas prenatales no invasivas	Diagnóstico prenatal de aneuploidías y grandes deleciones o duplicaciones	Baja resolución (detecta eliminaciones >3Mb)
Software de reconocimiento facial	El costo varía, con algunos programas gratuitos disponibles en línea.	El diagnóstico está limitado por el número de fotografías disponibles en la base de datos. Puede tener una eficacia diferente según la raza o etnia del paciente.
Secuenciación del exoma completo	Detección de eliminación realizada en entornos de investigación	Actualmente se utiliza clínicamente para variantes de un solo nucleótido.
		Alto costo
		Baja precisión para la detección de eliminación
Secuenciación del genoma completo	Detección combinada de variantes de un solo nucleótido y CNV o variantes estructurales realizadas en entornos de investigación	Alto costo
		Respuesta lenta en la mayoría de los entornos

WS, síndrome de Williams; CNV, variante de número de copias; Mb, megapares de bases.

Es probable que el software continúe mejorando con el tiempo.

Es posible que se indiquen pruebas adicionales (secuenciación genética o prueba de expansión de repeticiones de trinucleótidos) según el diagnóstico diferencial (Tabla complementaria 1).

En el futuro, la secuenciación del genoma completo puede proporcionar detección de CNV y polimorfismos de un solo nucleótido en una única prueba que evaluará simultáneamente el síndrome de Williams y otros posibles diagnósticos diferenciales.

Riesgo de recurrencia

Si un progenitor tiene síndrome de Williams, el riesgo de que su descendencia tenga síndrome de Williams es del 50 % en cada embarazo.

Sin embargo, debido a los complejos desafíos médicos y de desarrollo neurológico asociados con el síndrome de Williams, pocos adultos con síndrome de Williams tienen hijos. El riesgo de recurrencia en las parejas en las que ninguno de los progenitores presenta hallazgos clínicos de síndrome de Williams es extremadamente [bajo](#)¹⁸⁵, ya que la microdelección 7q11.23 surge de novo en la gran mayoría de los casos. Para estas parejas, no está indicado realizar pruebas a los padres para detectar una microdelección 7q11.23, ni tampoco pruebas prenatales invasivas en embarazos posteriores (aunque muchos padres optan por estas últimas, especialmente en países donde las pruebas de diagnóstico molecular están ampliamente disponibles). Sin embargo,

Son raros los informes de recurrencia en padres fenotípicamente normales.

Es probable que esta recurrencia se atribuya al mosaicismo parental¹⁸⁶ o a que uno de los padres sea portador de una inversión del [WSCR185](#). La inversión se ha asociado con un aumento de aproximadamente cinco veces en el riesgo de tener un hijo con síndrome de Williams en cada embarazo; sin embargo, no se recomienda realizar pruebas para detectar la presencia de inversión en padres fenotípicamente normales porque su riesgo de recurrencia, a pesar de ser cinco veces mayor, sigue estando muy por debajo del [0,1 %](#)^{42,44,185}.

Pruebas de embarazo y prenatales

Existe información clínica limitada sobre embarazos en mujeres con síndrome de Williams^{187,188}. Una revisión de esta literatura sugiere que las madres y los fetos (afectados por el síndrome de Williams o no) pueden requerir un seguimiento estrecho, especialmente con respecto al sistema cardiovascular materno. Además, no existe una prueba prenatal de rutina que detecte adecuadamente el síndrome de Williams, aunque la ecografía prenatal a veces puede detectar anomalías fetales relevantes. El hallazgo prenatal más común es inespecífico, a saber, retraso del crecimiento intrauterino¹⁸⁹. Varias anomalías cardiovasculares pueden

También se pueden observar y varían desde no específicos (por ejemplo, defecto del tabique ventricular) hasta casi patognomónicos de la arteriopatía por elastina (por ejemplo, SVAS, aunque este hallazgo es bastante difícil de realizar mediante ecografía prenatal)¹⁶⁵. La detección prenatal de retraso del crecimiento combinado con cualquier defecto cardiovascular puede justificar la realización de una ecografía prenatal de alta resolución y pruebas genéticas.

Las pruebas prenatales no invasivas (NIPT, por sus siglas en inglés) implican la secuenciación del ADN fetal que circula en la circulación materna y pueden detectar aneuploidías cromosómicas fetales comunes en el primer trimestre. Actualmente, como incluso las plataformas NIPT mejoradas solo pueden detectar deleciones de >3Mb, no se pueden utilizar para diagnosticar [el síndrome de Williams](#) ¹⁸⁹. Sin embargo, es probable que los avances técnicos adicionales en la tecnología NIPT mejoren el diagnóstico prenatal y, por lo tanto, afecten la epidemiología del síndrome de Williams en el futuro. Además, la secuenciación del genoma completo puede eventualmente utilizarse para realizar la detección combinada de polimorfismos de un solo nucleótido, variantes del número de copias y variantes estructurales en muestras fetales. El diagnóstico prenatal ofrece la oportunidad de brindar asesoramiento genético a las familias antes, lo que les permite evitar una odisea diagnóstica que potencialmente puede durar meses y años después del nacimiento del

Gestión

El tratamiento de los distintos aspectos del síndrome de Williams se ha descrito en detalle en numerosos estudios de investigación, revisiones y guías^{173,174,176–178,190–195}. En este artículo, nos centramos en el tratamiento de tres áreas clave en las que una mejor terapia tendría el mayor potencial para mejorar los resultados de salud: vasculopatía asociada a la elastina, hipertensión y discapacidad intelectual, funcionamiento social y ansiedad.

Vasculopatía asociada a la elastina

Como se mencionó anteriormente, las personas con insuficiencia de elastina pueden desarrollar estenosis focal y otras características vasculares. La gravedad de la enfermedad vascular varía entre las personas con WS, con ~20% que requiere intervención para SVAS, por ejemplo, mientras que 30–40% tiene poca o ninguna estenosis en esta ubicación. En la actualidad, la estenosis de los grandes vasos se maneja predominantemente quirúrgicamente. Para aliviar SVAS, la aortoplastia con parche es el enfoque más común¹⁹⁶ y ha experimentado varias mejoras técnicas con el tiempo, evolucionando desde el [método](#) de parche único^{197,198} hasta el parche con forma de pantalón que agranda la aorta y dos senos aórticos¹⁹⁹. El método más avanzado, que implica la aplicación de un parche a cada uno de los tres senos aórticos²⁰⁰, exhibe gradientes de presión residual y tasas de reoperación²⁰¹ notablemente más bajos que el enfoque de parche único. Las estenosis de las arterias pulmonares pueden tratarse con angioplastia, pero las intervenciones con catéter en otras arterias suelen ser infructuosas^{11,90,202}. La vigilancia de la estenosis se realiza mediante exámenes regulares por parte de un cardiólogo y estudios de diagnóstico por imágenes asociados, y debe continuar durante toda la vida del individuo.

Las personas con síndrome de Williams experimentan mayores tasas de colapso cardiovascular con y sin anestesia^{10,12}, aunque el mecanismo de este fenómeno no se entiende completamente. Las personas jóvenes y aquellas con las características cardiovasculares más graves (es decir,

Las estenosis del tracto de salida biventricular¹⁰ parecen tener el riesgo más alto, aunque algunas personas con estenosis mínima sufrieron muerte súbita cardíaca en el contexto de la anestesia.

Este desenlace grave puede verse influenciado por varios factores de riesgo, incluida la anomalía anatómica de las coronarias y una reducción de la presión de perfusión en la inducción y/o el mantenimiento de la anestesia. Por lo tanto, se debe realizar una evaluación preoperatoria cuidadosa para evaluar el riesgo cardiovascular asociado con la anestesia y la administración de anestesia intraoperatoria idealmente debe ser proporcionada por un equipo de anestesia con conocimiento de [los riesgos de la anestesia](#) [con WS](#)^{93–95,203,204}.

Se debe tener cuidado de no reducir bruscamente la presión arterial durante la inducción de la anestesia para mantener una perfusión adecuada de las coronarias durante este período sensible.

Los estudios sugieren que las nuevas terapias farmacológicas pueden mejorar la vasculopatía asociada a la elastina. El minoxidil, un abridor de canales de potasio dependiente de ATP, ha recibido considerable atención en base a la evidencia de que aumentó la producción de elastina en estudios celulares²⁰⁵ y en [modelos animales](#)^{206,207} de deficiencia genética de elastina y que mejoró la degeneración relacionada con la edad de las fibras elásticas en [ratones](#)^{208,209}. Sin embargo, un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (NCT00876200) que investigó el efecto de un tratamiento de un año con minoxidil en 8 sujetos tratados con síndrome de Williams no logró mostrar una mejoría en la medida de resultado primaria (grosor de la íntima-media carotídea)²¹⁰. Este ensayo mostró un aumento en el tamaño del lumen (un hallazgo secundario, en línea con estudios previos en ratones²⁰⁷) durante el mismo intervalo de tiempo, junto con un efecto adverso común esperado de hipertricosis²¹⁰.

Los enfoques terapéuticos alternativos pueden apuntar a diversas vías reguladoras que influyen en la expresión de la elastina. Por ejemplo, tanto la región codificante como la región no traducida 3' del ARNm de ELN están enriquecidas en sitios de unión para miR-29 y miR-15, dos microARN que se regulan positivamente en la aorta posnatal tardía, al mismo tiempo que disminuye el nivel de ARNm de ELN maduro⁸². El antagonismo de miR-29 aumenta la expresión de elastina en células haploinsuficientes y vasos modificados mediante bioingeniería²¹¹.

Hipertensión

La insuficiencia de elastina también se asocia con hipertensión, pero el riesgo de aumentos clínicamente significativos de la presión arterial se modifica por el tamaño de la deleción y la dosis del gen NCF^{191,116}. La presión arterial debe medirse en ambos brazos y al menos en una pierna debido a la posible aceleración del flujo del brazo derecho (el llamado efecto Coanda) y/o coartación de la aorta²¹². Si se detectan elevaciones constantes de la presión arterial o diferenciales de presión (en los brazos o como una discrepancia brazo-pierna, respectivamente), se debe considerar la realización de imágenes adicionales del corazón y la aorta ascendente (por ecocardiografía) y la vasculatura renal/abdominal (por ecografía Doppler, angiografía por TC o angiografía por RM/ RM) (cuando estén disponibles), para evaluar la presencia de estenosis focal o de segmento largo que afecte la perfusión renal y pueda beneficiarse de una intervención quirúrgica^{5,9}. La auscultación del abdomen también puede revelar un soplo (sonido anormal) en la región de la estenosis.

La elevación de la presión arterial suele comenzar en la infancia y aumenta con [la edad](#)^{8,9,116,213}. A diferencia de la estenosis,

Tabla 2 | Patrón de fortalezas y debilidades relativas en individuos con síndrome de Williams

Categoría Capacidad		Detalles	Nivel relativo a la capacidad intelectual general
Patrón general	Verbal	Amplitud de vocabulario y analogías verbales	Más fuerte de lo esperado
	Razonamiento no verbal	Razonamiento matricial y compleción de patrones	Más fuerte de lo esperado
	Construcción visoespacial	Dibujo, escritura y construcción con bloques	Considerablemente más débil de lo esperado
Perfil de idioma	Procesamiento fonológico	Conocimiento de la estructura sonora del lenguaje y capacidad para manipular esa estructura.	Más fuerte de lo esperado
	Amplitud de vocabulario	Vocabulario concreto, identificación de imágenes y denominación	Más fuerte de lo esperado
	Verbal a corto plazo memoria	Capacidad de repetir textualmente lo que se dijo	Más fuerte de lo esperado
	Capacidad gramatical	Capacidad de hablar gramaticalmente y comprender frases que otra persona produjo	Al nivel esperado
	Memoria de trabajo verbal	Capacidad de repetir lo que se dijo en un orden diferente (por ejemplo, en orden inverso) del original.	Al nivel esperado
	Profundidad del vocabulario	Capacidad para definir palabras con precisión y especificidad.	Al nivel esperado
	Vocabulario relacional	Comprensión y uso de conceptos espaciales, temporales y cuantitativos y de conjunciones complejas (por ejemplo, sin embargo) o disyunciones (por ejemplo, ni ni)	Considerablemente más débil de lo esperado
	Lenguaje no literal	Comprensión y uso de la metáfora y la ironía	Considerablemente más débil de lo esperado
	Habilidades discursivas	Secuencia de eventos, hacer y responder preguntas apropiadamente, manteniendo el tema de conversación.	Considerablemente más débil de lo esperado
	Monitoreo de comprensión	Evaluar si uno entendió lo que se dijo o leyó y luego tomar las medidas apropiadas si no lo entendió	Considerablemente más débil de lo esperado

a Fortalezas y debilidades en relación con la capacidad intelectual general para categorías amplias de capacidad intelectual y dentro del dominio del lenguaje.

La mayoría de los casos de hipertensión se tratan farmacológicamente^{5,8}. Actualmente, no hay un consenso de expertos sobre cuál es la mejor medicación antihipertensiva para las personas con [WS214](#). De manera similar, el trabajo en ratones *Eln+/-* no reveló una clase de fármaco superior para el tratamiento de la hipertensión mediada por elastina²¹⁵. Sin embargo, debido a que la presión arterial influye en el tamaño del lumen, que a su vez afecta el flujo sanguíneo a los órganos terminales, se debe tener cuidado de no disminuir la presión hasta el punto de que el tamaño del lumen, y por lo tanto el flujo sanguíneo a los órganos terminales, se reduzca patológicamente.

Por esta razón, entre otras, los diuréticos pueden no ser la opción ideal o inicial para el manejo de la presión arterial en individuos con síndrome de Williams. Además, cuando se sospechan causas renovasculares de hipertensión, los bloqueadores de los receptores de angiotensina y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina deben usarse con precaución. Como el riesgo de hipertensión se ha vinculado con la producción de ROS a través de la vía de señalización NOX, las posibles estrategias terapéuticas podrían incluir tratamientos que limiten la producción de ROS o afecten la señalización a través de [ROS74,118,216](#).

Funcionamiento intelectual y social

La eliminación de múltiples genes dentro del WSCR probablemente contribuya a la discapacidad intelectual, el funcionamiento social alterado y la ansiedad, aunque no se conocen los roles de *GTF2I* y *GTF2IRD1*. (como se describe arriba) son los mejor descritos hasta la fecha. El síndrome de Williams se asocia con un retraso del desarrollo (el esperado

Los hitos del desarrollo se muestran en la figura 5). Los retrasos suelen dar lugar a una discapacidad intelectual de leve a moderada, aunque algunos individuos presentan una discapacidad intelectual grave o, en el otro extremo, [una capacidad intelectual media14,217](#). Este nivel general de capacidad enmascara un patrón fenotípico de fortalezas y debilidades en relación con las expectativas para el nivel general de capacidad intelectual.

En general, las habilidades de lenguaje y razonamiento no verbal son más fuertes de lo esperado para la capacidad intelectual general, mientras que la construcción visoespacial (por ejemplo, escritura a mano y construcción con bloques) es considerablemente más débil de lo [esperado13,14,218](#). La construcción visoespacial se ve facilitada por las regiones de procesamiento visual. Curiosamente, la investigación que utilizó la resonancia magnética funcional en estado de reposo mostró que, en los niños de la población general, el surco intraparietal está conectado funcionalmente a regiones de procesamiento visual más superiores-anteriores, mientras que en los niños con síndrome de Williams está conectado a regiones sociales¹⁶⁰. La falta de esta conexión funcional específica en los individuos con síndrome de Williams contribuye a su considerable debilidad en la construcción visoespacial²¹⁹. En la Tabla 2 se proporciona una descripción más detallada del patrón de fortalezas y debilidades relativas dentro del dominio del lenguaje.

La información actual indica que la capacidad cognitiva se mantiene estable al menos hasta la mitad de la edad adulta^{220–223}. Existe la posibilidad de una disminución del coeficiente intelectual en adultos mayores³⁴, pero los conjuntos de datos son limitados. El síndrome de Williams también se asocia con una

perfil de comportamiento que es consistente en las culturas occidentales y orientales²²⁴. En su nivel más básico, este perfil incluye sociabilidad e hipersociabilidad (o "exceso de amabilidad"), acompañados de problemas de atención (que a menudo cumplen los criterios de diagnóstico para el déficit de atención/

Trastorno de hiperactividad (HS), problemas sociales, ansiedad e hiperreactividad emocional^{15,16,225–229}. La motivación para el dominio (es decir, la voluntad de persistir en una tarea que uno considera moderadamente difícil) es típicamente muy limitada^{14,227}. Los problemas psiquiátricos más comunes asociados con el SW y las estimaciones de su prevalencia basadas en el cumplimiento de los criterios de diagnóstico formales descritos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 4.^a edición²³⁰, se delinean en la Figura 6.

En la mayoría de los casos, las diferencias de aprendizaje y desarrollo descritas anteriormente son abordadas por el sistema escolar a través de servicios de educación y terapia especializados, que se describen a continuación. En general, se recomiendan terapia física, ocupacional y del habla y del lenguaje para bebés y niños en edad escolar en los EE. UU.^{178,231} y en Australia¹⁹². Por el contrario, según una encuesta de padres en el Reino Unido, solo el 20-40% de los niños en edad escolar con síndrome de Williams reciben estos servicios²³². Los componentes conductuales y psiquiátricos del síndrome de Williams se manejan con la ayuda de apoyos estructurales y ambientales en el hogar y en los entornos escolares y vocacionales, incluyendo asesoramiento y terapias conductuales^{14,156,178,233}. Para las personas cuyos síntomas afectan en gran medida su funcionamiento diario y calidad de vida (QOL), la derivación a un psiquiatra para que considere la intervención farmacológica

Puede estar indicado¹⁷⁸. La ansiedad asociada con el síndrome de Williams ha sido particularmente difícil de tratar. Se necesitan ensayos para identificar terapias apropiadas para la ansiedad, aunque, como se ha demostrado para individuos con un desarrollo típico, la terapia cognitivo-conductual parece prometedora como un tratamiento eficaz para la ansiedad en el síndrome de Williams^{234,235}. Las mismas clases de medicamentos disponibles para la ansiólisis en la población general se han estudiado en pequeñas series de individuos con síndrome de Williams^{236,237} y ya se usan ampliamente en la práctica clínica, pero dan como resultado un alivio variable de los síntomas. Además, la relación riesgo-beneficio puede ser más desfavorable para algunos de estos medicamentos en individuos con síndrome de Williams (revisado en otra parte²³⁸). Específicamente, la ansiedad, el estado de ánimo, la función cardíaca y la presión arterial deben controlarse dada la superposición entre los efectos adversos comunes de la medicación para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad en la población general y las dificultades psicológicas y físicas asociadas con el síndrome de Williams.

Oferta educativa y vocacional

En los países de altos ingresos, una gran proporción de niños con síndrome de Williams en edad escolar primaria asisten a escuelas comunes y pasan al menos parte del día en clases con compañeros de su edad con un desarrollo normal; estas proporciones disminuyen considerablemente en el caso de la escuela secundaria^{232,239}. Aunque no existen datos específicos para los niños con síndrome de Williams, en los países de ingresos bajos y medios la asistencia a la escuela es mucho menos común para los niños con discapacidad que para los niños con un desarrollo normal²⁴⁰ debido no solo a dificultades financieras sino también a

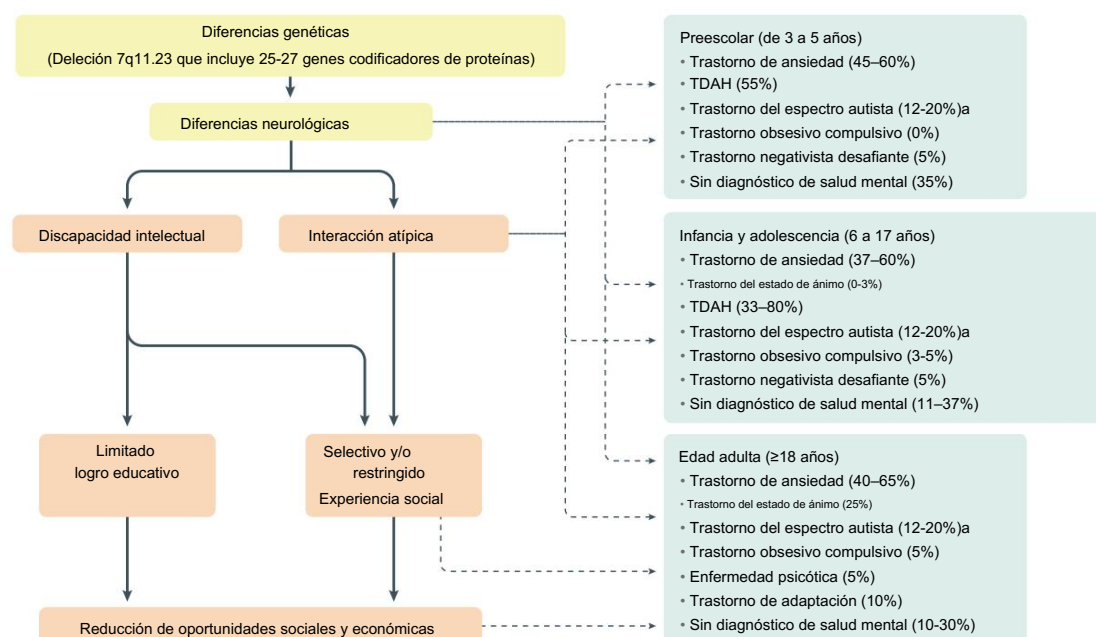


Fig. 6 | Prevalencia de diagnósticos psiquiátricos en individuos con síndrome de Williams a lo largo de la vida.

La delección genética en el síndrome de Williams (SW) tiene efectos en cascada sobre las oportunidades sociales, educativas y vocacionales y sobre la psicopatología. Se describe la prevalencia estimada de trastornos psiquiátricos en niños en edad preescolar, niños en edad escolar y adolescentes, y adultos con SW^{154,213,267,305,306}. Se excluyeron los estudios con participantes de un amplio rango de edad que no informaron resultados por separado para niños y adultos^{237,307–309}. El término "trastornos de ansiedad" incluye trastorno de ansiedad generalizada, fobia específica, ansiedad por separación o ansiedad social y trastorno de pánico con agorafobia. A la mayoría de las personas con SW que tienen trastorno del espectro autista encajan en el subtipo activo pero extraño del trastorno del espectro autista de Wing y Gould^{293,233} en lugar del subtipo distante. TDAH, trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Adaptado de la ref. ³¹⁰, Springer Nature Limited.

También a las opiniones discriminatorias y negativas sobre las personas con discapacidad intelectual²⁴¹.

La educación postsecundaria para las personas con síndrome de Williams es muy limitada en todo el mundo, aunque las oportunidades están aumentando en algunos países de altos ingresos. En una encuesta realizada en los Estados Unidos cuyos encuestados eran, en promedio, de clase media alta, el 29% de las personas con síndrome de Williams había asistido a un programa de educación postsecundaria²⁴². Estos programas suelen centrarse en combinaciones de formación académica, formación vocacional (incluida la colocación laboral y la orientación) y habilidades para la vida independiente. Después de terminar la escuela, la mayoría de los adultos con síndrome de Williams sigue viviendo con sus padres u otro familiar; <10% vive de forma independiente^{242,243}. Solo entre el 38% y el 54% de los adultos trabajan al menos a tiempo parcial, generalmente en un acuerdo de empleo especial, ya sea por un salario o como voluntarios^{242,243}.

En el ámbito académico, las habilidades de lectura son considerablemente más sólidas que las habilidades matemáticas^{13,244} y varían desde la incapacidad de leer en absoluto hasta la comprensión lectora a nivel de edad o grado^{244–247}. Alrededor del 30% de los adolescentes y adultos con síndrome de Williams tienen capacidad de lectura funcional²⁴⁵.

Los niños a quienes se les enseñó a leer mediante instrucción fonética sistemática, que enfatiza las relaciones entre letras y sonidos, leen y comprenden significativamente mejor que aquellos a quienes se les enseñó mediante otros enfoques de instrucción^{247,248}.

No se han realizado investigaciones sobre la composición escrita y se sabe muy poco sobre las habilidades matemáticas de las personas con WS²⁴⁹.

En el ámbito de la conducta adaptativa, las habilidades de socialización y comunicación son más sólidas que las habilidades de la vida diaria y las habilidades motoras en el caso de los niños y adolescentes con WS²⁵⁰. En estudios longitudinales, las puntuaciones estándar de conducta adaptativa disminuyeron significativamente durante la infancia²⁵¹ y en la edad adulta²²², debido al estancamiento o la incapacidad de aumentar las habilidades adaptativas al ritmo necesario para mantener una puntuación estándar constante a lo largo del tiempo. En el caso de los adolescentes y adultos con síndrome de Williams, la conducta adaptativa es más limitada de lo esperado para su CI^{252,253}.

Se espera que unas expectativas parentales altas pero realistas combinadas con una mejor regulación del comportamiento²³⁵ y niveles más elevados de motivación para el dominio afecten positivamente tanto el comportamiento adaptativo como el rendimiento académico¹³.

Aun así, en una encuesta realizada a docentes, la mayoría indicó que no se les proporcionaban los recursos adecuados para enseñar a los niños con síndrome de Williams²³⁹ y la mayoría de los padres encuestados pensaban que los docentes de sus hijos tenían poco conocimiento sobre el síndrome de Williams²³⁹. Se necesita mucha más investigación sobre estrategias de enseñanza eficaces para personas con síndrome de Williams en todos los niveles educativos²⁵⁴.

Calidad de vida

La combinación de discapacidad intelectual, problemas médicos y deficiencias conductuales, psicológicas y adaptativas conduce a limitaciones considerables en la calidad de vida de las personas con síndrome de Williams. Los padres y maestros de niños con síndrome de Williams informan de dificultades con sus compañeros, incluidos problemas para establecer y mantener amistades y una mayor exclusión social o aislamiento²⁵⁵. Aunque la vulnerabilidad social es alta, la autoconciencia es limitada²⁵⁶.

El setenta y tres por ciento de los padres informaron haber victimizado a sus hijos²⁵⁷, y el estilo de interacción social de las personas con síndrome de Williams contribuyó significativamente a su vulnerabilidad social²⁵⁸. Incluso los adolescentes y adultos con

Los WS generalmente no son conscientes del peligro que representan los extraños^{259,260}.

Los estudios de intervención que abordan estas cuestiones^{259,261} son raros y cruciales²²⁹.

Casi todos los niños con síndrome de Williams requieren múltiples encuentros con el sistema de atención médica para el manejo de problemas médicos o quirúrgicos²⁶². Estos encuentros suponen una carga financiera y emocional para los individuos con síndrome de Williams y sus familias²⁶³ y a menudo contribuyen a la ansiedad anticipatoria sobre los encuentros y procedimientos médicos²⁶⁴. Varios estudios de adultos con síndrome de Williams ≥30 años de edad demostraron una mayor frecuencia, variedad y gravedad de las morbilidades médicas^{33,34,213} y esta trayectoria se acelera entre los >65 años de edad (observación personal de los autores).

Entre los problemas más importantes que se presentan en la edad adulta se encuentran las enfermedades cardiovasculares, la obesidad (con o sin lipodema), la diabetes mellitus, la incontinencia, la pérdida de audición, las consecuencias de una mala salud bucal, los problemas gastrointestinales (incluida la diverticulitis), la disminución de la densidad mineral ósea y la apnea del sueño^{174,213}. Las preocupaciones psiquiátricas suelen ser primordiales. Problemas de salud como estos pueden dar lugar a una reducción de las posibilidades de inserción laboral y profesional, así como a una restricción de la movilidad y la actividad física, y, en conjunto, fomentan un mayor aislamiento social. Las complicaciones médicas requieren un tratamiento específico basado en directrices establecidas, mientras que la salud general podría mejorarse mediante la participación en programas que promuevan una alimentación saludable y el aumento de la actividad física hasta los niveles recomendados para adultos^{265,266}.

La presencia de un niño con síndrome de Williams puede afectar la calidad de vida de otros miembros de la familia. Tanto el trastorno de ansiedad generalizada²⁶⁷ como los niveles de estrés limitrofe o clínicamente significativo^{268,269} se dan en una proporción significativamente mayor de madres de niños con síndrome de Williams que lo esperado para mujeres de la misma edad en la población general. Los problemas de modulación sensorial son muy comunes entre los niños con síndrome de Williams y se asocian con un temperamento más difícil, un comportamiento adaptativo más limitado, dificultades de regulación emocional y problemas de conducta²⁷⁰.

A su vez, los problemas de conducta del niño (especialmente los problemas externalizantes) contribuyen a aumentar el estrés materno^{268,271} o los desafíos con la crianza del niño (debido, por ejemplo, a las dificultades del niño con las habilidades sociales o las obsesiones)²⁷². La discrepancia entre la percepción general de que los niños con síndrome de Williams son felices y tienen temperamentos "fáciles" y la realidad de que la mayoría de los niños con síndrome de Williams tienen temperamentos relativamente difíciles es en sí misma probable que aumente el estrés materno²²⁷. Las preocupaciones sobre el futuro del niño son muy comunes entre los miembros de la familia y las madres en particular^{232,272,273}. Al mismo tiempo, la mayoría de las madres también informaron aspectos positivos de tener un hijo con síndrome de Williams, incluido que el niño trajo alegría y cambió la perspectiva de la vida de la madre²⁷² (Recuadro 1).

Perspectiva

Se ha aprendido mucho sobre el síndrome de Williams desde su descripción inicial, pero aún quedan preguntas importantes (Cuadro 2).

Estas preguntas se centran en tres temas principales: los mecanismos moleculares de la enfermedad, la variabilidad interindividual y las estrategias de tratamiento eficaces. Una comprensión más completa de los genes y las vías que contribuyen a los fenotipos de los individuos con síndrome de Williams permitiría

Los médicos deben ir más allá del manejo de los síntomas y, en cambio, utilizar terapias dirigidas con precisión para mejorar la función de los órganos y, en última instancia, los resultados de salud.

Mecanismos moleculares de la enfermedad

Hasta la fecha, solo ELN, GTF2I y GTF2IRD1 se han vinculado definitivamente a fenotipos clave que son identificables en individuos con síndrome de Williams, pero, incluso para estos genes,

Cuadro 1 | Perspectiva de un paciente con síndrome de Williams y su familia

Molly (no es su nombre real) es una mujer de 30 años con síndrome de Williams que vive con sus padres en un pueblo rural de Australia. Tiene una discapacidad intelectual de leve a moderada y la personalidad típica del síndrome de Williams. Completó la escuela en un entorno normal durante los primeros seis años, luego se trasladó a una escuela especial. Actualmente trabaja 3 días a la semana en un empleo protegido después de los intentos fallidos de trabajar en un empleo normal debido al acoso escolar. Molly disfruta de la música, el softbol y el baile en línea. Molly ha luchado con muchas de las dificultades médicas y psicológicas asociadas con el síndrome de Williams, pero, debido a su naturaleza decidida y al fuerte apoyo familiar, ha logrado muchos logros maravillosos en la vida. Consulte el Cuadro complementario 2 para ver la entrevista completa.

Entrevistador: ¿Siente que los demás le tratan de manera diferente porque tiene síndrome de Williams?

• Molly: La forma en que la gente te habla es diferente y le hablan a mamá en lugar de a mí... sobre mis cosas médicas... y yo le digo: "Hola, estoy aquí. Mamá no tiene síndrome de Williams. Yo sí".

Entrevistador: ¿Cuáles son las cosas buenas de tener el síndrome de Williams?

• Molly: Hago reír a la gente y hacerla sentir bien. En casa soy exigente. Me encantan las personas mayores y sus historias. Me encanta escuchar lo que hacían en su día.

Entrevistador: ¿Cuáles son las cosas no tan buenas/difíciles de tener el síndrome de Williams?

- Molly: Mucha gente no sabe nada sobre el síndrome de Williams. La mayoría de los médicos no saben nada sobre el síndrome de Williams. Cuando voy al hospital, siempre llevo una hoja informativa [sobre el síndrome de Williams].
- Me acosan mucho. Creo que por la forma en que... Oh, esto me pone triste... [ahora con lágrimas] ...Creo que por mi forma de actuar algunas personas no se dan cuenta de que es difícil estar siempre feliz.
- Sé que esto puede sonar estúpido, pero no puedo atarme los cordones de los zapatos. Uso zapatos con cordones elásticos

Entrevistador: ¿Qué es lo más importante que le ha enseñado el tener un hijo con síndrome de Williams?

• Padre: Lo más importante que hemos aprendido es que una persona con síndrome de Williams no es diferente a ti y a mí. Todos tenemos personalidades diferentes, tenemos necesidades diferentes y procesamos la información de manera diferente. Tenemos un mayor nivel de aceptación y empatía al tener una persona con síndrome de Williams en nuestras vidas.

Entrevistador: ¿Cuáles han sido los principales desafíos asociados a tener una hija con síndrome de Williams?

- Padre: Al principio es un caos. Las citas son constantes y parecen no tener fin. Siempre se está planificando la siguiente etapa. Aprender a alimentar y cuidar a su hijo con síndrome de Williams es el primer paso. Luego, se pasa a la terapia y a la primera etapa de aprendizaje con intervención temprana y transición a la escuela.
- Además, el peligro de extraños es una gran preocupación ya que Molly acepta a todos como sus mejores amigos.

Entrevistador: ¿Cuál es el mensaje que les gustaría transmitir a los nuevos padres de un niño con síndrome de Williams?

• Padres: no tengan miedo de pedir apoyo, especialmente en los primeros años, ya que habrá momentos en que se sentirán abrumados pero, a medida que pase el tiempo, los aspectos positivos pueden superar a los negativos.

Entrevistador: ¿Cuáles son los tres puntos principales que desea destacar sobre el síndrome de Williams?

• Padres: El síndrome de Williams es un desafío, pero puede ser gratificante. La persona con síndrome de Williams es como tú y como yo, pero procesa la información más lentamente. Solo tenemos que ser más tolerantes, tolerantes y no juzgar. Trata a la persona con síndrome de Williams con respeto.

Sigue existiendo una brecha de conocimiento significativa entre el fenotipo de la enfermedad y la función genética. Por ejemplo, la literatura publicada aún no ha aclarado si el estrechamiento vascular global observado en el síndrome de Williams está impulsado por cambios en la proliferación celular⁹⁹, el crecimiento radial del vaso¹⁰² o alteraciones en las interacciones célula-matriz. Además, la característica estenosis tipo reloj de arena del síndrome de Williams parece estar impulsada por mecanismos completamente diferentes a la patología vascular más general, estrecha y rígida, observada en el resto de la vasculatura^{7,97}. Mientras que para

Si bien son evidentes los efectos claros de GTF2IRD1 sobre el desarrollo y la función cerebral, se desconoce el efecto directo de la reducción de los productos genéticos sobre los circuitos neuronales, las propiedades de la materia blanca²⁷⁴, el momento del desarrollo y la actividad cerebral.

Para responder a estas preguntas, se necesitan más estudios sobre el papel de los genes individuales en la fisiopatología humana, a nivel celular y molecular, y en sistemas modelo. En los seres humanos, un enfoque tradicional ha sido caracterizar clínicamente a los individuos con deleciones más pequeñas de WSCR en un esfuerzo por crear más especificidad para los rasgos asociados con cada gen (Fig. 2). Actualmente, se están utilizando el exoma clínico y la secuenciación del genoma completo para identificar variaciones raras de un solo gen en individuos con fenotipos que se superponen con el síndrome de Williams (un enfoque de fenotipo a gen). En el futuro, el avance hacia los métodos de big data y genotipo primero (un enfoque de gen a fenotipo) puede ofrecer nuevas esperanzas en la identificación y un mayor refinamiento de las relaciones genotipo-fenotipo que son parte del complejo trastorno multisistémico del síndrome de Williams.

Se puede obtener una mayor claridad sobre la función de los genes a partir de estudios en sistemas modelo. Los sistemas celulares ofrecen facilidad de manipulación y brindan formas precisas de estudiar proteínas, interacciones de proteínas y expresión génica. Sin embargo, carecen de gran parte de la complejidad (por ejemplo, múltiples tipos de células, movimiento de tejidos y señalización endocrina) necesaria para modelar verdaderamente la enfermedad humana. De manera similar, los modelos animales (generalmente ratones) pueden coincidir imperfectamente con los resultados de la enfermedad humana; por ejemplo, el ratón Eln+/- no tiene SVAS y, en el caso de las condiciones cognitivas, los comportamientos del ratón pueden corresponder de manera incompleta o inexacta a los comportamientos humanos. La llegada de las iPSC, la ingeniería de tejidos y los "órganos en una placa" puede ofrecer el potencial de cerrar algunas de las brechas que están presentes en los sistemas tradicionales de cultivo celular^{68,69,275–277}. Como en todos los modelos de enfermedades, el mayor desafío radica en la capacidad del sistema in vitro para imitar verdaderamente el complejo entorno in vivo. Los organoides cerebrales han demostrado ser prometedores para modelar trastornos del desarrollo como el autismo y la epilepsia^{278,279}. Los organoides vasculares²⁸⁰ y numerosos enfoques de ingeniería de tejidos²⁸¹ se están aplicando al estudio de los vasos sanguíneos. Se están logrando avances, pero ha sido difícil diseñar tejidos vasculares complejos que depositen elastina mecánicamente competente y madura^{282,283}.

Se espera una rápida mejora de estos sistemas en los próximos años a medida que enfoques genéticos más precisos para adaptar los sistemas celulares y animales faciliten el estudio de resultados específicos.

Variabilidad interindividual

La variación fenotípica es fácilmente evidente en el síndrome de Williams a pesar de que la gran mayoría de los individuos son portadores de la deleción típica del síndrome de Williams de 1,55 a 1,83 Mb. Actualmente, los mecanismos

Cuadro 2 | Preguntas clave para el trabajo futuro en el síndrome de Williams

Salud a largo plazo en personas con síndrome de Williams (SW)

- ¿Cómo cambian las necesidades de salud de las personas con síndrome de Williams a lo largo de la vida?
¿Se pueden hacer recomendaciones para optimizar la salud de las personas mayores con síndrome de Williams?
- ¿Surgen diferentes patologías en el síndrome de Williams en diferentes etapas del desarrollo y son reversibles? Si los tratamientos se diseñan para los procesos tempranos, ¿esto "normalizará" los resultados futuros o será necesario abordar múltiples etapas y procesos?

Variabilidad fenotípica

- ¿Cuáles son los factores biológicos y ambientales que contribuyen a la variabilidad de los resultados?
¿en WS?
- ¿Cómo afectan los 20 genes de la región crítica del síndrome de Williams sin una designación de fenotipo específico a la salud y el desarrollo de las personas con síndrome de Williams? ¿Cómo se deben evaluar los efectos combinatorios de múltiples genes sobre la variabilidad de la enfermedad?
- ¿Cómo contribuye la variabilidad en los genes de la región crítica del síndrome de Williams a la variabilidad fenotípica en la población general?

Mecanismo de la enfermedad

- ¿Cuáles son los mecanismos neuropatológicos del desarrollo que subyacen a los deterioros del comportamiento social y relacionado con la ansiedad en el síndrome de Williams?
- ¿Qué factores influyen en la transcripción, traducción y deposición de elastina?
¿Se podrían aprovechar esos genes o vías para reiniciar adecuadamente la deposición de elastina fuera de su ventana de desarrollo normal?
- ¿Qué factores subyacen a las diferencias metabólicas en el síndrome de Williams, como la desregulación de la glucosa, el crecimiento aberrante y la composición corporal aberrante? ¿Cómo afectan los cambios en los genes que contribuyen a estos fenotipos a la salud de las personas con y sin síndrome de Williams?

Intervenciones y tratamiento

- ¿Qué intervenciones (médicas, psicológicas o conductuales) mejorarían mejor la calidad de vida de las personas con síndrome de Williams, especialmente en lo que respecta a la ansiedad, la motivación de dominio y la vulnerabilidad social?
- ¿Se debe tratar agresivamente la hipertensión en el síndrome de Williams? ¿Cuáles son los efectos sobre la perfusión de los órganos diana a corto plazo y la función de los órganos a largo plazo?
- ¿Qué factores de riesgo de eventos adversos relacionados con la anestesia necesitan un mayor refinamiento, de modo que se puedan generar y compartir ampliamente pautas de manejo?

Prioridades de investigación para WS

- ¿Cómo se pueden desarrollar recursos para facilitar la recopilación colaborativa de datos y
¿Coordinación de ensayos de tratamiento para optimizar la administración de nuevos tratamientos para personas con síndrome de Williams?

Los factores que subyacen a esta variabilidad son en su mayoría desconocidos. Es probable que tanto los factores ambientales como los modificadores genéticos contribuyan a la penetración general de signos y síntomas específicos en un individuo con síndrome de Williams.

El estudio del riesgo poligénico todavía está en sus primeras etapas, pero ofrece información esencial sobre las características del síndrome de Williams que se superponen con las condiciones de salud comunes en la población general^{284,285}. La variación en los genes que influyen globalmente en la hipertensión o el coeficiente intelectual, por ejemplo, probablemente actúe junto con los genes del WSCR de manera aditiva y sinérgica para producir gran parte de la variación observada²⁸⁶. De esta manera, el estudio de modificadores genéticos en individuos con trastornos de microdelección puede ofrecer un atajo para identificar vías de enfermedad relevantes al actuar como una especie de pantalla de sensibilidad, con la desventaja notable de ser la dificultad de adquirir tamaños de muestra verdaderamente robustos.

Actualmente no se dispone de conjuntos de genes de riesgo poligénicos para características más exclusivas del síndrome de Williams (como SVAS u odinoacusia²⁸⁷), pero, si se identifican, pueden proporcionar información sobre vías abordables que podrían afectar estos importantes resultados. Por ejemplo, aproximadamente el 20 % de todos los individuos con síndrome de Williams requieren corrección quirúrgica para SVAS, pero si se

Se ha comprobado que quienes necesitan cirugía presentan una variación en una vía específica, por lo que el tratamiento podría estar dirigido a la vía modificadora en lugar de a la insuficiencia de elastina en sí. Ya se han iniciado algunos trabajos en esta área²⁹, pero se necesitan estudios más amplios que cubran una distribución racial y étnica más amplia.

Otras áreas de variación potencial poco estudiadas incluyen los efectos epigenéticos y la variación somática. Además, se sabe poco sobre cómo las diferencias en las regiones LCR flanqueantes, que son difíciles de estudiar con los métodos actuales de secuenciación de lectura corta, pueden afectar los resultados de la enfermedad. Otro ámbito que requiere más estudios es la influencia de los factores ambientales, prenatalmente y a lo largo de la vida, en los resultados de las enfermedades. El microbioma intestinal, que puede verse afectado por las dificultades de alimentación, las hospitalizaciones tempranas y el aumento del uso de medicamentos, también merece consideración. Es probable que el medio ambiente y las interacciones entre genes y medio ambiente, en particular, desempeñen un papel crucial en los logros educativos^{14,245,247,248} y los resultados funcionales adaptativos^{13,223,250}.

Estrategias de tratamiento eficaces

Las estrategias de tratamiento pueden diseñarse utilizando una variedad de enfoques: apuntando a los genes y/o productos genéticos en sí, apuntando a vías funcionales y apuntando a tratar los síntomas y signos de la enfermedad. Para las estrategias basadas en genes, las tecnologías de terapia génica basadas en CRISPR y en vectores virales^{288,289} se están estudiando actualmente en otras enfermedades raras^{290,291}. Sin embargo, a diferencia de las enfermedades de un solo gen, los trastornos de microdelección como el WS ofrecen desafíos particulares que se relacionan con el gran tamaño del material que se debe administrar y la gran cantidad de ubicaciones donde los genes deberían ser atacados para alterar los fenotipos relevantes. Es posible que un subconjunto de genes pueda administrarse utilizando los métodos descritos anteriormente, lo que puede mejorar la eficiencia de la administración y la función. Sin embargo, se sabe que el síndrome de duplicación 7q11.23^{149,292} resulta del aumento de la dosis de al menos algunos de los genes en el WSCR y, por lo tanto, cualquier enfoque terapéutico debe involucrar la expresión génica cuidadosamente regulada.

Si bien la capacidad de identificar y modificar genes objetivo, ya sea en el útero o en las primeras etapas postnatales, ofrece el potencial de mejorar enormemente el tratamiento preciso en el síndrome de Williams, se requiere mucho trabajo antes de que esta estrategia se convierta en una realidad.

En los próximos años se esperan terapias basadas en genes o vías individuales que se sabe que son importantes para influir en el fenotipo del síndrome de Williams. Estudios en modelos de ratón, por ejemplo, sugieren que los anti-microARN (como anti-miR29a) pueden ser útiles para aumentar la deposición de elastina²¹¹ y que influir en el comportamiento de las células musculares lisas utilizando inhibidores de mTOR¹⁰⁶ o integrina $\beta 3$ (ref. ¹⁰¹) podría mejorar las características vasculares del síndrome de Williams.

Además, se han propuesto nuevas estrategias farmacológicas dirigidas a la mielinización para mejorar los resultados neuronales¹⁴³. Sin embargo, cada una de estas posibles estrategias conlleva desafíos en cuanto a su aplicación, especificidad o longevidad.

Por ejemplo, miR29a regula múltiples transcripciones; por lo tanto, aunque la administración de anti-miR29a puede conducir a una mayor estabilidad del mensaje de elastina (y, por lo tanto, a una mayor traducción)²¹¹, otras transcripciones unidas por

El miR29a también puede verse afectado, lo que podría derivar en otras complicaciones. El desarrollo de modelos adicionales de síndrome de Williams (no en roedores) puede ser una modalidad preclínica útil antes de iniciar los ensayos en humanos. Como las personas con síndrome de Williams retienen una copia de cada gen del WSCR, los estudios futuros podrían apuntar al desarrollo de métodos para identificar y regular positivamente la expresión del alelo restante.

Además, las células madre pluripotentes inducidas derivadas de pacientes pronto podrían ofrecer plataformas a través de las cuales probar terapias novedosas para determinar su impacto en las vías de transcripción y fenotipos únicos del síndrome de Williams. Las investigaciones iniciales que incorporan esta tecnología se han utilizado para detectar medicamentos que impactan en la mayor proliferación de células musculares lisas observada en el [síndrome de Williams](#)¹⁰⁵. En lugar de tener como objetivo la prevención de la estenosis, los estudios futuros que se centren en resolver o reducir las estenosis existentes pueden ser más relevantes para el tratamiento y conducir a mejores resultados clínicos, especialmente en niños pequeños que a menudo acuden a la atención médica con estenosis ya presente.

Cuando las células madre pluripotentes inducidas o sus versiones modificadas genéticamente se consideran como terapias administrables en sí mismas, el momento y los mecanismos de administración serán de importancia crítica.

Mientras tanto, los médicos tratan síntomas específicos en individuos con síndrome de Williams (como hipertensión, ansiedad e hipercalcemia) utilizando medicamentos e intervenciones que se han desarrollado para estas indicaciones en la población general, sin saber si el mecanismo de la enfermedad en el síndrome de Williams es el mismo. Por ejemplo, existen varias clases de medicamentos antihipertensivos y la monoterapia o politerapia puede reducir la presión arterial en la mayoría de los individuos con síndrome de Williams. Sin embargo, la selección de estos medicamentos no se basa en el mecanismo y

Faltan estudios formales sobre qué medicamentos de estas clases son mejores para el control de los síntomas en la población con síndrome de Williams²¹⁴. Los estudios mecanísticos y de modificadores definidos previamente podrían ayudar a limitar las opciones necesarias para realizar ensayos clínicos basados en hipótesis. En el corto plazo, se necesitan estudios longitudinales y ensayos clínicos aleatorizados, abiertos y doble ciego, sobre problemas médicos y conductuales comunes y de alto impacto, cuyos hallazgos podrían proporcionar algoritmos clínicos valiosos para guiar el tratamiento.

Avanzando

Para mejorar los resultados de salud de las personas con síndrome de Williams, se necesita un enfoque traslacional multifacético que reúna a más investigadores con experiencia en la variedad de afecciones y genes representados en el síndrome de Williams. Los temas más nuevos, como las diferencias metabólicas e inmunitarias^{29,66,190} en el síndrome de Williams, también necesitan innovadores. Se requiere financiación para permitir la creación de un gran consorcio internacional que recopilará datos estandarizados prospectivos centrados en las preguntas más relevantes en el síndrome de Williams e incentivará el intercambio amplio de datos adquiridos en diversas poblaciones. Un consorcio de este tipo permitirá la recopilación y difusión más rápida de datos de historia natural que se necesitan para comprender los resultados a largo plazo y elegir puntos finales apropiados para ensayos clínicos posteriores. Además, la recopilación de bioespecímenes se puede optimizar mediante el mismo mecanismo.

En última instancia, se necesitan urgentemente ensayos clínicos centrados en terapias para aumentar la calidad de vida de las personas con síndrome de Williams y sus familias.

Publicado online: 17/09/2021

1. Beuren, AJ, Apitz, J. y Harmjanz, D. Estenosis aórtica supravulvar asociada con retraso mental y cierta apariencia facial. *Circulation* 26, 1235–1240 (1962).

2. Williams, J. C., Barratt-Boyes, B. G. y Lowe, J. B. Estenosis aórtica supravulvar. *Circulation* 24, 1311–1318 (1961).

3. Fanconi, G., Girardet, P., Schlesinger, B., Butler, N. & Black, J. Chronische hypercalcaemie kombiniert mit osteosklerose, hyperazotaemie, minderwuchs, und kongenitalen Missbildungen [Hipercalcemia crónica, combinada con osteosclerosis, hiperazotemia, nanismo y malformaciones congénitas]. *Helv. Pediatra. Actas* 7, 314–349 (1952).

4. Cha, SG et al. Resultado cardiovascular a largo plazo del síndrome de Williams. *Congenit. Heart Dis.* 14, 684–690 (2019).

5. Del Pasqua, A. et al. Nuevos hallazgos sobre las manifestaciones cardiovasculares que surgen del seguimiento a largo plazo de 150 pacientes con el síndrome de Williams-Beuren-Beuren. *Cardiol. Young.* 19, 563–567 (2009).

En este artículo se informan los resultados cardiovasculares de un gran número de personas con síndrome de Williams en un rango de 0,5 a 25 años (promedio de 6 años) de edad.

6. Collins, RT II Enfermedad cardiovascular en el síndrome de Williams. *Curr. Opin. Pediatr.* 30, 609–615 (2018).

7. Li, DY et al. Nueva patología arterial en ratones y humanos hemigotos para elastina. *J. Clin. Invest.* 102, 1783–1787 (1998).

Este artículo describe el impacto de la insuficiencia de elastina en humanos y ratones, consolidando su papel en la vasculopatía del síndrome de Williams.

8. Bouchireb, K. et al. Características clínicas y tratamiento de la hipertensión arterial en niños con síndrome de Williams-Beuren. *Nephrol. Dial. Transpl.* 25, 434–438 (2010).

9. Rose, C., Wessel, A., Pankau, R., Partsch, C. J. & Bursch, J. Anomalías de la aorta abdominal en

Síndrome de Williams-Beuren: otra causa de hipertensión arterial. *Eur. J. Pediatr.* 160, 655–658 (2001).

10. Latham, GJ et al. Morbilidad perioperatoria en niños con arteriopatía por elastina. *Paediatr. Anaesth.* 26, 926–935 (2016).

Este es el estudio más grande (n=48) que analiza los riesgos asociados con la anestesia en personas con síndrome de Williams.

11. Furusawa, EA et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión sistémica debida a estenosis renovascular y aórtica en pacientes con síndrome de Williams-Beuren. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 64, 723–728 (2018).

12. Wessel, A. et al. Riesgo de muerte súbita en el Síndrome de Williams-Beuren. *Soy. J. Med. Gineta.* A 127A, 234–237 (2004).

Este es el primer estudio que demuestra un riesgo relativo elevado de muerte cardiovascular súbita en personas con síndrome de Williams.

13. Mervis, CB y Greiner de Magalhães, C. En *Neuropsicología pediátrica: investigación, teoría y práctica* (eds Beauchamp, M., et al.) Ch. Síndrome de Williams (Guilford Press, 2021).

Este artículo proporciona una caracterización exhaustiva del fenotipo conductual del síndrome de Williams con un enfoque especial en la discapacidad intelectual, el desarrollo del lenguaje y la alfabetización, la memoria y el desarrollo de la función ejecutiva junto con enfoques de intervención sugeridos.

14. Mervis, CB y John, AE Características cognitivas y conductuales de los niños con síndrome de Williams: implicaciones para los enfoques de intervención. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 154C, 229–248 (2010).

15. Jarvinen, A., Korenberg, JR y Bellugi, U. El fenotipo social del síndrome de Williams. *Curr. Opin. Neurol.* 23, 414–422 (2013).

16. Klein-Tasman, BP y Mervis, CB Distintivo Características de personalidad de niños de 8, 9 y 10 años con síndrome de Williams. *Dev. Neuropsychol.* 23, 269–290 (2003).

17. Ewart, AK et al. Hemigotosidad en el locus de elastina en un trastorno del desarrollo, el síndrome de Williams. *Nat. Gineta.* 5, 11–16 (1993).

18. Pérez Jurado, LA, Peoples, R., Kaplan, P., Hamel, BC & Francke, U. Definición molecular de la delección del cromosoma 7 en el síndrome de Williams y efectos del gen de origen en el crecimiento. *Am. J. Hum. Genet.* 59, 781–792 (1996).

19. Stromme, P., Bjornstad, PG y Ramstad, K. Estimación de la prevalencia del síndrome de Williams. *J. Child. Neurol.* 17, 269–271 (2002).

20. Greenberg, F. Williams síndrome profesional simposio. *Soy. J. Med. Gineta.* 37, 85–88 (1990).

21. Organización Nacional de Enfermedades Raras. Síndrome de Williams <https://rare-diseases.org/rare-diseases/sindrome-de-williams> (2006).

22. Honjo, RS et al. Síndrome de Williams-Beuren: un estudio clínico de 55 pacientes brasileños y el uso diagnóstico de MLPA. *Biomed. Res. Int.* 2015, 903175 (2015).

23. Sharma, P. et al. Síndrome de Williams-Beuren: Experiencia de 43 pacientes y reporte de un caso atípico de un centro de atención terciaria en India. *Cytogenet. Genome Res.* 146, 187–194 (2015).

24. Gold, NB et al. Diagnóstico tardío del síndrome de Williams-Beuren en un adolescente de ascendencia jamaicana: examen de las disparidades raciales en la educación genética. *Clinica Dysmorphol.* 30, 69–70 (2021).

25. Lumaka, A. et al. Síndrome de Williams-Beuren: dificultades para el diagnóstico en entornos de recursos limitados. *Clin. Case Rep.* 4, 294–297 (2016).

26. Tekendo-Ngangang, C. et al. Desafíos en la clínica Diagnóstico del síndrome de Williams-Beuren en africanos subsaharianos: informes de casos de Camerún. *Mol. Syndromol.* 5, 287–292 (2014).

27. Kruszka, P. et al. Síndrome de Williams-Beuren en poblaciones diversas. *Soy. J. Med. Gineta.* A 176, 1128–1136 (2018).

En este artículo se presenta la serie más grande de fotografías faciales de personas con síndrome de Williams de múltiples regiones del mundo; esto es crucial para aumentar la conciencia internacional sobre el síndrome de Williams.

28. Scheiber, D. et al. Hallazgos ecocardiográficos en pacientes con síndrome de Williams-Beuren. Viena. KIn. Wochenschr. 118, 538–542 (2006).

29. Parrish, PCR et al. La secuenciación completa del exoma en pacientes con síndrome de Williams-Beuren seguida de un modelado de la enfermedad en ratones apunta a cuatro vías nuevas que pueden modificar el riesgo de estenosis. Hum. Mol. Genet. 29, 2035–2050 (2020).

30. Sadler, LS et al. Diferencias por sexo en la enfermedad cardiovascular en el síndrome de Williams. J. Pediatr. 139, 849–853 (2001).

31. Morris, CA et al. Los alelos de deficiencia de alfa 1 antitripsina están asociados con la dislocación articular y la escoliosis en el síndrome de Williams. Am. J. Med. Genet. C. Semin. Medicina. Gineta. 154C, 299–306 (2010).

32. Wang, MS et al. Estudio de correlación molecular y clínica del síndrome de Williams-Beuren: no hay evidencia de factores moleculares en la región de delección o impronta que afecten el resultado clínico. Am. J. Med. Genet. 86, 34–43 (1999).

33. Elison, S., Stinton, C. y Howlin, P. Resultados sociales y de salud en adultos con síndrome de Williams: hallazgos de cohortes transversales y longitudinales. Res. Desarrollo. Desactivar. 31, 587–599 (2010).

34. Sauna-Aho, O., Bjelogrić-Laakso, N., Siren, A., Kangasmaki, V. y Arvio, M. Cognición en adultos con síndrome de Williams: un estudio de seguimiento de 20 años. Mol. Gineta. Genoma. Medicina. 7, e695 (2019). Estos autores proporcionan información de seguimiento a largo plazo sobre algunos de los adultos de mayor edad con síndrome de Williams. informados hasta la fecha y documentan dificultades en numerosos dominios médicos y funcionales.

35. Sadler, LS, Robinson, LK, Verdaasdonk, KR & Gingell, R. El síndrome de Williams: evidencia de una posible herencia autosómica dominante. Am. J. Med. Genet. 47, 468–470 (1993).

36. Morris, CA, Thomas, IT y Greenberg, F. Síndrome de Williams: herencia autosómica dominante. Am. J. Medicina. Gineta. 47, 478–481 (1993).

37. Metcalfe, K., Simeonov, E., Beckett, W., Donnai, D. & Tassabehji, M. Herencia autosómica dominante del síndrome de Williams-Beuren en un padre y un hijo con haploinsuficiencia de FKBP6. Clin. Dysmorphol. 14, 61–65 (2005).

38. Pankau, R. et al. Síndrome familiar de Williams-Beuren que muestra expresión clínica variable. Am. J. Med. Genet. 98, 324–329 (2001).

39. Bayes, M., Magano, LF, Rivera, N., Flores, R. & Perez Jurado, LA Mecanismos mutacionales de las delecciones del síndrome de Williams-Beuren. Am. J. Hum. Genet. 73, 131–151 (2003). En este artículo se analiza la compleja composición de las repeticiones de bajo número de copias que median la eliminación de WS.

40. Antonelli, A. et al. Las delecciones parciales de 7q11.23 implican además a GTF2I y GTF2IRD1 como los principales genes responsables del perfil neurocognitivo del síndrome de Williams-Beuren. J. Med. Genet. 47, 312–320 (2010).

41. Cusco, I. et al. La variación del número de copias en las duplicaciones segmentarias 7q11.23 es un factor de susceptibilidad para la delección del síndrome de Williams-Beuren. Genome Res. 18, 683–694 (2008).

42. Osborne, LR et al. Un polimorfismo de inversión de 1,5 millones de pares de bases en familias con síndrome de Williams-Beuren. Nat. Genet. 29, 321–325 (2001). Este artículo identifica la inversión 7q11.23 como un polimorfismo que constituye un factor de riesgo para la delección del síndrome de Williams.

43. Somerville, MJ et al. Expresión severa Retraso del lenguaje relacionado con la duplicación del locus Williams-Beuren. N. Engl. J. Med. 353, 1694–1701 (2005).

44. Hobart, HH et al. Inversión del síndrome de Williams La región es un polimorfismo común que se encuentra con mayor frecuencia en padres de niños con síndrome de Williams. Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. 154C, 220–228 (2010).

45. Tam, E. et al. La inversión común de la La región del síndrome de Williams-Beuren en 7q11.23 no causa síntomas clínicos. Am. J. Med. Genet. A 146A, 1797–1806 (2008).

46. Ramocki, MB et al. 7q11.23 distal recurrente Delección que incluye HIP1 y YWHAG identificada en pacientes con discapacidades intelectuales, epilepsia y problemas neuroconductuales. Am. J. Hum. Genet. 87, 857–865 (2010).

47. Marshall, CR et al. Los espasmos infantiles están asociados con la delección del gen MAGI2 en el cromosoma 7q11.23-q21.11. Am. J. Hum. Genet. 83, 106–111 (2008).

48. Nicitá, F. et al. La epilepsia es una posible característica de Los pacientes con síndrome de Williams-Beuren presentan síntomas típicos Delecciones de la región crítica 7q11.23. Am. J. Med. Genet. A 170A, 148–155 (2016).

49. Lugo, M. et al. Diferencias sociales, neurodesarrollistas, endocrinas y de tamaño de la cabeza asociadas con delecciones atípicas en el síndrome de Williams-Beuren. Am. J. Med. Genet. A 182, 1008–1020 (2020).

50. Fusco, C. et al. Delecciones más pequeñas y más grandes de La región del síndrome de Williams Beuren implica genes implicados en el fenotipo facial leve, la epilepsia y los rasgos autistas. Eur. J. Hum. Genet. 22, 64–70 (2014).

51. Stock, AD et al. Gen de la proteína de choque térmico 27: Localización cromosómica y molecular y relación con el síndrome de Williams. Am. J. Med. Genet. A 120A, 320–325 (2003).

52. Vandeweyer, G., Van der Aa, N., Reyniers, E. y Kooy, RF La contribución de la haploinsuficiencia de CLIP2 a las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Williams-Beuren síndrome. Am. J. Hum. Genet. 90, 1071–1078 (2012).

53. Tassabehji, M. et al. Síndrome de Williams: uso de Microdelecciones cromosómicas como herramienta para diseccionar fenotipos cognitivos y físicos. Am. J. Hum. Genet. 64, 118–125 (1999).

54. Tassabehji, M. et al. GTF2IRD1 en el tratamiento craneofacial Desarrollo de humanos y ratones. Science 310, 1184–1187 (2005).

55. Plaja, A. et al. Un novedoso punto de ruptura recurrente Responsable de los reordenamientos en la región Williams-Beuren. Cytogenet. Genome Res. 146, 181–186 (2015).

56. Morris, CA et al. Hemicigosidad de GTF2I implicada en el retraso mental en el síndrome de Williams: análisis genotipo-fenotipo de cinco familias con delecciones en la región del síndrome de Williams. Am. J. Med. Genet. A 123A, 45–59 (2003). Este artículo demuestra el papel de la eliminación de las porciones centroméricas y teloméricas del WSCR en el perfil neurocognitivo del WS.

57. Hoeft, F. et al. Mapeo de neuronas controladas genéticamente Circuitos de comportamiento social e integración visomotora mediante un examen preliminar de delecciones atípicas con síndrome de Williams. PLoS One 9, e104088 (2014).

58. Hirota, H. et al. Déficits del síndrome de Williams en el procesamiento espacial visual vinculados a GTF2IRD1 y GTF2I en el cromosoma 7q11.23. Genet. Med. 5, 311–321 (2003).

59. Gagliardi, C., Bonaglia, MC, Selicorni, A., Borgatti, R. & Giorda, R. Perfil cognitivo y conductual inusual en un paciente con síndrome de Williams con delección atípica de 7q11.23. J. Med. Genet. 40, 526–530 (2003).

60. Ferrero, GB et al. Una delección atípica de 7q11.23 en un paciente con síndrome de Williams-Beuren y coeficiente intelectual normal. euros. J. hum. Gineta. 18, 33–38 (2010).

61. Delgado, LM et al. Identificada una delección atípica de 1,3 mb en 7q11.23 en una cohorte de pacientes con síndrome de Williams-Beuren. Mol. Syndromol. 4, 143–147 (2013).

62. Botta, A. et al. Detección de un gen 7q11.23 atípico Delección en pacientes con síndrome de Williams que no incluye los genes STX1A y FZD3. J. Med. Genet. 36, 478–480 (1999).

63. Alesi, V. et al. Las delecciones atípicas del gen 7q11.23 excluyendo el gen ELN dan lugar a características craneofaciales y perfil neurocognitivo del síndrome de Williams-Beuren. Am. J. Med. Genet. A 185, 242–249 (2021).

64. Frangiskakis, JM et al. La hemicigosidad de la LIM-quinasa 1 está implicada en el deterioro de la cognición constructiva visoespacial. Cell 86, 59–69 (1996).

65. Antonelli, A., Viliardell, M. y Pérez Jurado, LA El perfil del transcriptoma en las células linfoblásticas del síndrome de Williams-Beuren revela vías genéticas implicadas en la intolerancia a la glucosa y en los déficits de construcción visoespacial. Hum. Genet. 128, 27–37 (2010).

66. Kimura, R. et al. Metilación integrada del ADN El análisis revela un posible papel de ANKRD30B en el síndrome de Williams. Neuropsychopharmacology 45, 1627–1636 (2020).

67. Karagiannis, P. et al. Células madre pluripotentes inducidas y su uso en modelos humanos de enfermedad y desarrollo. Physiol. Rev. 99, 79–114 (2019).

68. Khattek, S. et al. Neuronas derivadas de células madre pluripotentes inducidas humanas como modelo para el síndrome de Williams-Beuren. Mol. Brain 8, 77 (2015).

69. Adamo, A. et al. 7q11.23 dependiente de la dosis La disregulación en células madre pluripotentes humanas afecta los programas transcripcionales en linajes relevantes para la enfermedad. Nat. Gineta. 47, 132–141 (2015). Este artículo utiliza modelos iPSC de 7q11.23 CNV para identificar cambios de transcripción asociados con estas alteraciones genéticas.

70. Strong, E. et al. Dosis simétrica dependiente Perfiles de metilación del ADN en niños con delección o duplicación de 7q11.23. Am. J. Hum. Genet. 97, 216–227 (2015).

Este artículo identifica cambios extensos en todo el genoma en la metilación del ADN en el síndrome de Williams que podrían tener impactos significativos en la regulación genética.

71. Segura-Puimedon, M. et al. La delección heterocigótica del intervalo crítico del síndrome de Williams-Beuren en ratones recapitula la mayoría de las características del trastorno humano. Hum. Mol. Genet. 23, 6481–6494 (2014).

72. Borralleras, C. et al. La plasticidad sináptica y la memoria de trabajo espacial están deterioradas en el modelo de ratón CD del síndrome de Williams-Beuren. Mol. Brain 9, 76 (2016).

73. Jiménez-Altayo, F. et al. La estenosis coexiste con Contracciones alfa1-adrenérgicas comprometidas en la aorta ascendente de un modelo de ratón con síndrome de Williams-Beuren. Sci. Rep. 10, 889 (2020).

74. Campuzano, V. et al. La reducción de la actividad de la NADPH-oxidas mejora el fenotipo cardiovascular en un modelo de ratón del síndrome de Williams-Beuren. PLoS Genet. 8, e1002458 (2012).

75. Lek, M. et al. Análisis de la genética codificadora de proteínas Variación en 60.706 seres humanos. Nature 536, 285–291 (2016).

76. Harkness, ML, Harkness, RD y McDonald, DA Contenido de colágeno y elastina de la pared arterial del perro. Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci. 146, 541–551 (1957).

77. Leung, DY, Glagov, S. y Mathews, MB Acumulación de elastina y colágeno en la aorta ascendente y el tronco pulmonar del conejo durante el crecimiento posnatal. Correlación de la respuesta sintética celular con la tensión medial. Circ. Res. 41, 316–323 (1977).

78. Li, B. y Daggett, V. Base molecular de la Extensibilidad de la elastina. J. Muscle Res. Cell Motil. 23, 561–573 (2002).

79. Kozel, BA y Mecham, RP Fibra elástica Ultraestructura y ensamblaje. Matrix Biol. 84, 31–40 (2019).

80. Shapiro, SD, Endicott, SK, Provincia, MA, Pierce, JA y Campbell, EJ Longevidad marcada de las fibras elásticas del parénquima pulmonar humano deducida de la prevalencia de D-aspartato y radiocarbono relacionado con armas nucleares. J. Clin. Invest. 87, 1828–1834 (1991).

81. Parks, WC Regulación postranscripcional de la función pulmonar Producción de elastina. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 17, 1–2 (1997).

82. Ott, CE et al. Los microARN expresados de forma diferencial en el desarrollo aórtico posnatal regulan negativamente la elastina a través de los sitios de unión de la secuencia codificante y la región 3' UTR. PLoS One 6, e16250 (2011).

83. Zhang, M. y Parks, WC Postranscripcional La regulación de la expresión de la elastina pulmonar implica la unión de una proteína citosólica regulada durante el desarrollo a un elemento cis de marco de lectura abierto en el ARN mensajero. Chest 116, 74S (1999).

84. Li, DY et al. Las mutaciones puntuales de elastina causan una Enfermedad vascular obstructiva, estenosis aórtica supraválvular. Hum. Mol. Genet. 6, 1021–1028 (1997).

85. Tassabehji, M. et al. Elastina: estructura genómica y mutaciones puntuales en pacientes con estenosis aórtica supraválvular. Hum. Mol. Genet. 6, 1029–1036 (1997).

86. Urban, Z. et al. Estenosis aórtica supraválvular aislada: haploinsuficiencia funcional del gen de la elastina como resultado de una desintegración mediada por genes sin sentido. Hum. Genet. 106, 577–588 (2000).

87. Olson, TM et al. Una delección de 30 kb en el gen de la elastina da lugar a una estenosis aórtica supraválvular familiar. Hum. Mol. Genet. 4, 1677–1679 (1995).

88. Pober, BR, Johnson, M. y Urban, Z. Mecanismos y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares en Síndrome de Williams-Beuren. J. Clin. Invertir. 118, 1606–1615 (2008).

89. Collins, RT II, Kaplan, P., Simes, GW y Roma, JJ Resultados a largo plazo de pacientes con anomalías cardiovasculares y síndrome de Williams. Am. J. Cardiol. 105, 874–878 (2010).

90. Collins, RT II Enfermedad cardiovascular en el síndrome de Williams. Circulation 127, 2125–2134 (2013).

91. Kozel, BA et al. El síndrome de Williams predispone a la rigidez vascular modificada por el uso de antihipertensivos y cambios en el número de copias en NCF1. Hipertensión 63, 74–79 (2014).

92. Abu-Sultaneh, S., Gondim, MJ, Alexy, RD & Mastropietro, CW Muerte cardíaca súbita asociada con cateterismo cardíaco en Williams Síndrome: reporte de un caso y revisión de la literatura.

Cardiol. Young. <https://doi.org/10.1017/S1047951119000295> (2019).

93. Matisoff, AJ, Olivieri, L., Schwartz, JM & Deutsch, N. Evaluación de riesgos y manejo anestésico de pacientes con síndrome de Williams: una revisión exhaustiva. *Paediatr. Anaesth.* 25, 1207–1215 (2015).

94. Staudt, GE y Eagle, SS Consideraciones anestésicas para pacientes con síndrome de Williams. *J. Cardiothorac. Vasc. Anestesia* 35, 176–186 (2021). Este es un artículo bien organizado que analiza los riesgos de la anestesia y proporciona pautas de tratamiento tanto para niños como adultos con síndrome de Williams.

95. Burch, TM, McGowan, FX Jr., Kussman, BD, Powell, AJ y DiNardo, JA Estenosis aórtica supravulvar congénita y muerte súbita asociada con la anestesia: ¿cuál es el misterio? *Anesth. Analg.* 107, 1848–1854 (2008).

96. Hirano, E., Knutsen, RH, Sugitani, H., Ciliberto, CH & Mecham, RP Rescate funcional de la insuficiencia de elastina en ratones mediante el gen de elastina humana: implicaciones para modelos de ratón de enfermedad humana. *Circ. Res.* 101, 523–531 (2007).

97. Lin, CJ et al. Contribuciones celulares heterogéneas a la formación de láminas elásticas en el desarrollo de la pared arterial. *Circ. Res.* 125, 1006–1018 (2019). Este artículo analiza el papel de las células endoteliales y del músculo liso en el fenotipo de insuficiencia de elastina y es el primer modelo de ratón que muestra la formación de neointima en un mutante de elastina.

98. Karnik, SK et al. Un papel fundamental de la señalización de elastina en la morfogénesis y la enfermedad vascular. *Desarrollo* 130, 411–423 (2003).

99. Li, DY et al. La elastina es un determinante esencial de la morfogénesis arterial. *Nature* 393, 276–280 (1998).

100. Urban, Z. et al. Conexión entre la elastina Haploinsuficiencia y aumento de la proliferación celular en pacientes con estenosis aórtica supravulvar y síndrome de Williams-Beuren. *Am. J. Hum. Genet.* 71, 30–44 (2002). Este artículo relaciona la insuficiencia de elastina con cambios en la proliferación de células musculares lisas.

101. Misra, A. et al. La inhibición de la integrina beta3 es una estrategia terapéutica para la estenosis aórtica supravulvar. *J. Exp. Med.* 213, 451–463 (2016).

102. Jiao, Y. et al. El crecimiento circunferencial deficiente es el Determinante primario de obstrucción aórtica atribuible a deficiencia parcial de elastina. *Arteriosclerosis. Thrombosis. Vasc. Biol.* 37, 930–941 (2017). Este artículo postula que la insuficiencia de elastina afecta el crecimiento circunferencial de las arterias en desarrollo.

103. Faury, G. et al. Adaptación del desarrollo del sistema cardiovascular del ratón a la haploinsuficiencia de elastina. *J. Clin. Invest.* 112, 1419–1428 (2003).

104. Jiao, Y. et al. La inhibición de mTOR (diana mecanicista de la rapamicina) disminuye la mecanosensibilización, la acumulación de colágeno y el endurecimiento de la aorta torácica en ratones deficientes en elastina. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 37, 1657–1666 (2017).

105. Kinnear, C. et al. Everolimus rescata el fenotipo de insuficiencia de elastina en células musculares lisas vasculares derivadas de células madre pluripotentes inducidas por el paciente. *Arteriosclerosis. Thromb. Vasc. Biol.* 40, 1325–1339 (2020).

106. Li, W. et al. La rapamicina inhibe la actividad de las células musculares lisas. Proliferación y arteriopatía obstructiva atribuible a deficiencia de elastina. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 33, 1028–1035 (2013).

107. Wan, ES, Pober, BR, Washko, GR, Raby, BA y Silverman, EK Función pulmonar y enfisema en el síndrome de Williams-Beuren. *Am. J. Med. Genet. A* 152A, 653–656 (2010).

108. Shifren, A., Durmowicz, AG, Knutsen, RH, Hirano, E. & Mecham, RP Los niveles de proteína elastina son un modificador vital que afecta el desarrollo normal de los pulmones y la susceptibilidad al enfisema. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 292, L778–L787 (2007).

109. Pangallo, E. et al. Función pulmonar en el síndrome de Williams-Beuren: datos espirométricos de 22 pacientes italianos. *Am. J. Med. Genet. A* 185, 390–396 (2020).

110. Urban, Z. et al. Las deleciones del gen de la elastina en pacientes con síndrome de Williams dan como resultado una deposición alterada de fibras elásticas en la piel y una dermis subclínica. fenotipo. *Pediatr. Dermatol.* 17, 12–20 (2000).

111. Kozel, BA et al. Hallazgos cutáneos en el síndrome de Williams. *Am. J. Med. Genet. A* 164A, 2217–2225 (2014).

112. Sammour, ZM et al. Anomalías genitourinarias congénitas en niños con síndrome de Williams-Beuren síndrome. *J. Pediatr. Urol.* 10, 804–809 (2014).

113. Vaux, KK, Wojtczak, H., Benirschke, K. y Jones, KL Anormalidades de las cuerdas vocales en el síndrome de Williams: otra manifestación de la deficiencia de elastina. *Am. J. Med. Genet. A* 119A, 302–304 (2003).

114. Drummond, GR, Selemidis, S., Griending, KK & Sobey, CG Combatiendo el estrés oxidativo en la enfermedad vascular: NADPH oxidasas como dianas terapéuticas. *Revista Nacional de Drogas y Descubrimiento* 10, 453–471 (2011).

115. Lassegue, B. & Griending, KK NADPH oxidasas: funciones y patologías en la vasculatura. *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* 30, 653–661 (2010).

116. Del Campo, M. et al. La hemigiosidad en el gen NCF1 en pacientes con síndrome de Williams-Beuren disminuye el riesgo de hipertensión. *Am. J. Hum. Genet.* 78, 533–542 (2006). Este es el primer artículo que muestra el papel del NCF1 dosis génicas en la modificación del riesgo de hipertensión en el síndrome de Williams.

117. Kozel, BA et al. Los modificadores genéticos del fenotipo cardiovascular causados por la haploinsuficiencia de elastina actúan por falta de complementación extrínseca. *J. Biol. Chem.* 286, 44926–44936 (2011).

118. Troia, A. et al. La inhibición de NOX1 mitiga la presión arterial. La presión aumenta en caso de insuficiencia de elastina. *Función* 2, zqab015 (2021).

119. Caraveo, G., van Rossum, DB, Patterson, RL, Snyder, SH y Desiderio, S. Acción de TFII-H fuera del núcleo como inhibidor de la entrada de calcio inducida por agonistas. *Science* 314, 122–125 (2006).

120. Hakre, S. et al. Funciones opuestas de las isoformas empalmadas de TFII-I en la expresión génica inducida por factores de crecimiento. *Mol. Célula* 24, 301–308 (2006).

121. Roy, AL Funciones inducidas por señales del factor de transcripción TFII-I. *Biochim. Biophys. Acta* 1769, 613–621 (2007).

122. Enkhmandakh, B. et al. Funciones esenciales de la Genes TFII-H asociados al síndrome de Williams-Beuren en el desarrollo embrionario. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 106, 181–186 (2009).

123. Hinsley, TA, Cunliffe, P., Tinney, HJ, Brass, A. y Tassabehji, M. Comparación de los miembros de la familia de genes TFII-I eliminados en el síndrome de Williams-Beuren. *Proteína Sci.* 13, 2588–2599 (2004).

124. Lucena, J. et al. Papel esencial de la región N-terminal de TFII-I en la viabilidad y el comportamiento. *BMC Med. Genet.* 11, 61 (2010).

125. Roy, AL Bioquímica y biología del factor de transcripción multifuncional inducible TFII-I: 10 años después. *Gene* 492, 32–41 (2012).

126. Cheriyaath, V., Desgranges, ZP y Roy, AL Activación transcripcional dependiente de c-Src de TFII-I. *Revista de Biología Molecular y Genética.* 2002.

127. Desgranges, ZP et al. Inhibición de la regulación del ciclo celular dependiente de TFII-I por p53. *Mol. Cell Biol.* 25, 10940–10952 (2005).

128. Roy, AL Bioquímica y biología del factor de transcripción multifuncional inducible TFII-I. *Gene* 274, 1–13 (2001).

129. Enkhmandakh, B., Bitchevaia, N., Ruddie, F. y Bayarsaihan, D. La expresión embrionaria temprana de TFII-I durante el desarrollo preimplantacional del ratón. Patrones de expresión génica 4, 25–28 (2004).

130. Makeyev, AV y Bayarsaihan, D. Nuevos genes diana de la familia TFII-I implicados en el desarrollo embrionario. *Bioquímica. Biophys. Res. Commun.* 386, 554–558 (2009).

131. Ashworth, T. y Roy, AL Funciones específicas de fase del factor de transcripción TFII-I durante el ciclo celular. *Ciclo celular* 8, 596–605 (2009).

132. Chimgo, NO, Makeyev, AV, Ruddie, FH y Bayarsaihan, D. Identificación de los genes diana de la familia TFII-I en el genoma de vertebrados. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 105, 9006–9010 (2008).

133. Tussie-Luna, MI, Bayarsaihan, D., Seto, E., Ruddie, FH y Roy, AL Interacciones físicas y funcionales de la histona desacetilasa 3 con proteínas de la familia TFII-I y PIASxbeta. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 99, 12807–12812 (2002).

134. Bayarsaihan, D. ¿Qué papel desempeña TFII-I en la modulación epigenética durante la embriogénesis? *Epigenómica* 5, 9–11 (2013).

135. Howald, C. et al. Dos tecnologías de alto rendimiento para detectar aneuploidias segmentarias identifican nuevos pacientes con síndrome de Williams-Beuren con deleciones atípicas. *J. Med. Genet.* 43, 266–273 (2006).

136. Karmiloff-Smith, A. et al. Cognición social en Síndrome de Williams: perspectivas sobre el genotipo y el fenotipo en pacientes con deleción parcial. *Front. Psychol.* 3, 168 (2012).

137. van Hagen, JM et al. Contribución de CYLN2 y GTF2IRD1 a los síntomas neurológicos y cognitivos en el síndrome de Williams. *Neurobiol. Dis.* 26, 112–124 (2007).

138. Karmiloff-Smith, A. et al. Uso de comparaciones de estudios de casos para explorar correlaciones genotipo-fenotipo en el síndrome de Williams-Beuren. *J. Med. Genet.* 40, 136–140 (2003).

139. Dai, L. et al. ¿Es el síndrome de Williams? GTF2IRD1 implicado en la construcción visual-espacial y GTF2I en la sociabilidad revelada por matrices de alta resolución. *Soy. J. Med. Genet.* A 149A, 302–314 (2009).

140. Pinelli, M. et al. Una pequeña microduplicación 7q11.23 Implicación de GTF2I en una familia con discapacidad intelectual. *Clin. Genet.* 97, 940–942 (2020).

141. Sakurai, T. et al. La haploinsuficiencia de Gtf2i, un gen eliminado en el síndrome de Williams, conduce a un aumento de las interacciones sociales. *Autism Res.* 4, 28–39 (2011).

142. Martin, LA, Iceberg, E. y Allaf, G. Comportamiento hipersocial consistente en ratones portadores de una deleción de Gtf2i pero sin evidencia de comportamiento hiposocial con duplicación de Gtf2i: implicaciones para el síndrome de Williams-Beuren y el trastorno del espectro autista. *Brain Behav.* 8, e00895 (2018).

143. Barak, B. et al. La eliminación neuronal de Gtf2i, asociada al síndrome de Williams, provoca alteraciones conductuales y de la mielina rescatables mediante un fármaco remielinizante. *Revista de Neurología* 22, 700–708 (2019). Este artículo demuestra las funciones neuronales de Gtf2i en la mediación de las propiedades de mielinización en el cerebro del ratón y que la corrección de los déficits de mielinización rescata los déficits de comportamiento social y motor; también se arroja luz sobre los defectos moleculares y celulares relacionados con los déficits de mielinización en el cerebro de individuos con síndrome de Williams.

144. Osso, LA y Chan, JR Un papel sorprendente de la mielina en el síndrome de Williams. *Nat. Neurosci.* 22, 681–683 (2019).

145. Borralleras, C., Sahun, I., Perez-Jurado, LA y Campuzano, V. La terapia génica intracisternal Gtf2i mejora los déficits en la cognición y la plasticidad sináptica de un modelo de ratón del síndrome de Williams-Beuren. *Mol. Ther.* 23, 1691–1699 (2015).

146. Mervis, CB et al. La duplicación de GTF2I da como resultado Ansiedad por separación en ratones y humanos. *Am. J. Hum. Genet.* 90, 1064–1070 (2012).

147. Osborne, LR Modelos animales del síndrome de Williams. *Soy. J. Med. Genet. C. Semin. Medicina. Genet.* 154C, 209–219 (2010).

148. Mervis, CB et al. Niños con síndrome de duplicación 7q11.23: características psicológicas. *Am. J. Med. Genet. A* 167, 1436–1450 (2015).

149. Morris, CA et al. 7q11.23 Síndrome de duplicación: características físicas e historia natural. *Am. J. Med. Genet. A* 167A, 2916–2935 (2015).

150. Deurloo, MHS et al. El factor de transcripción 2I regula el desarrollo neuronal a través de TRPC3 en modelos de trastorno 7q11.23. *Mol. Neurobiol.* 56, 3313–3325 (2019).

151. Wang, Y. et al. Dlx5 y Dlx6 regulan la Desarrollo de interneuronas corticales que expresan parvalbúmina. *J. Neurosci.* 30, 5334–5345 (2010).

152. Poitras, L. et al. Un SNP en un ultraconservado El elemento regulador afecta la regulación de Dlx5/Dlx6 en el prosencéfalo. *Development* 137, 3089–3097 (2010).

153. Barak, B. y Feng, G. Neurobiología de las anomalías del comportamiento social en el autismo y el síndrome de Williams. *Revista de Neurología*, 19, 647–655 (2016).

154. Becerra, AM y Mervis, CB La edad de inicio de los gestos declarativos y el vocabulario expresivo a los 24 meses predicen el lenguaje y las capacidades intelectuales posteriores en niños pequeños con síndrome de Williams. *Front. Psychol.* 10, 2648 (2019).

155. Richards, C., Jones, C., Groves, L., Moss, J. y Oliver, C. Prevalencia de la fenomenología del trastorno del espectro autista en trastornos genéticos: una revisión sistemática y metanálisis. *Lancet Psychiat.* 2, 909–916 (2015).

156. Klein-Tasman, BP y Mervis, CB Sintomatología del espectro autista en niños con síndrome de duplicación 7q11.23. *J. Autism Dev. Disord.* 48, 1982–1994 (2018).

157. Zanella, M. et al. Análisis de dosis del gen 7q11.23 La región de Williams identifica a BAZ1B como un gen humano importante que modela el rostro humano moderno y es la base de la autodomesticación. *Sci. Adv.* 5, eaaw7908 (2019).

158. Barnett, C. et al. El factor de transcripción del síndrome de Williams es fundamental para la función de las células de la cresta neural en *Xenopus laevis*. *Mech. Dev.* 129, 324–338 (2012).

159. Nagy, N. y Goldstein, AM Desarrollo del sistema nervioso entérico: viaje de una célula cresta desde el tubo neural hasta el colon. *Semin. Cell Dev. Biol.* 66, 94–106 (2017).

160. Gregory, MD et al. La hemideleción del síndrome de Williams y la variación de LIMK1 afectan la corriente dorsal

Conectividad funcional. *Brain* 142, 3963–3974 (2019).

161. Ravindran, S., Nalavadi, VC y Muddashetty, RS
La traducción de Limk1 induce por BDNF en neuronas en desarrollo regula el crecimiento de las dendritas mediante el ajuste fino de la actividad de la cofilina 1. *Portada. Mol. Neurosci.* 12, 64 (2019).

162. Todorovski, Z. et al. LIMK1 regula la regulación a largo plazo Memoria y plasticidad sináptica a través del factor transcripcional CREB. *Mol. Cell. Biol.* 35, 1316–1328 (2015).

163. Durdiakova, J., Warriar, V., Banerjee-Basu, S., Baron-Cohen, S. y Chakrabarti, B. STX1A y síndrome de Asperger: un estudio de replicación. *Mol. Autism* 5, 14 (2014).

164. Sanchez-Mora, C. et al. Evaluación de variantes comunes en 16 genes implicados en la regulación de la liberación de neurotransmisores en el TDAH. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 23, 426–435 (2013).

165. Aslamy, A. y Thurmond, DC ¿Las proteínas de exocitosis son nuevos objetivos para la prevención y/o remediación de la diabetes? *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Fisiol.* 312, R739–R752 (2017).

166. Andersson, SA et al. Reducción de la secreción de insulina se correlaciona con la disminución de la expresión de genes exocitóticos en islotes pancreáticos de pacientes con diabetes tipo 2. *Mol. Cell Endocrinol.* 364, 36–45 (2012).

167. Pober, BR et al. Alta prevalencia de diabetes y prediabetes en adultos con síndrome de Williams. *Soy. J. Med. Gineta. C. Semin. Medicina. Gineta.* 154C, 291–298 (2010).

168. Morigny, P. et al. La interacción entre la lipasa sensible a hormonas y ChREBP en las células grasas controla la sensibilidad a la insulina. *Nat. Metab.* 1, 133–146 (2019).

169. Vijayakumar, A. et al. La ausencia de la proteína de unión al elemento de respuesta a los carbohidratos en los adipocitos provoca resistencia sistémica a la insulina y perjudica el transporte de glucosa. *Cell Rep.* 21, 1021–1035 (2017).

170. Mejert, N. et al. Partición de la familia MLX Los factores de transcripción en las gotitas de lípidos regulan la expresión génica metabólica. *Mol. Cell* 77, 1251–1264.e9 (2020).

171. Stenton, SL et al. La reparación deficiente del complejo I causa neuropatía óptica hereditaria de Leber recesiva. *J. Clin. Invest.* 131, e138267 (2021).

172. Tebbenkamp, ATN et al. La proteína 7q11.23 DNAJC30 interactúa con la ATP sintasa y vincula las mitocondrias con el desarrollo cerebral. *Cell* 175, 1088–1104.e23 (2018).

173. Pober, BR Síndrome de Williams-Beuren. *N. Engl. J. Med.* 362, 239–252 (2010).

174. Pober, BR y Morris, CA Diagnóstico y tratamiento de problemas médicos en adultos con síndrome de Williams-Beuren. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 145C, 280–290 (2007).

175. Morris, CA en GeneReviews® (Universidad de Washington, 1999).

176. Sindhar, S. et al. Hipercalcemia en pacientes con síndrome de Williams-Beuren. *J. Pediatr.* 178, 254–260.e4 (2016).

Se trata de una serie amplia que muestra una frecuencia relativamente baja de hipercalcemia "aceptable" en niños con síndrome de Williams, junto con recomendaciones para el tratamiento médico.

177. de Sousa Lima Strafaci, A., Fernandes Camargo, J., Bertapelli, F. & Guerra Junior, G. Evaluación del crecimiento en niños con síndrome de Williams-Beuren: una revisión sistemática. *J. Appl. Genet.* 61, 205–212 (2020).

178. Morris, CA, Braddock, SR y el Consejo de Genética. Supervisión de la atención sanitaria para niños con síndrome de Williams. *Pediatría* 145, e20193761 (2020). Estas son las recomendaciones generales de atención sanitaria más recientes en EE. UU. para niños con síndrome de Williams.

179. Martin, Dakota del Norte, Smith, WR, Cole, TJ y Preece, Massachusetts Nuevas tablas de altura, peso y perímetro cefálico para niños británicos con síndrome de Williams. *Arch. Dis. Niño.* 92, 598–601 (2007).

180. Jehsee, FS et al. El uso de una combinación de kits MLPA para detectar desequilibrios cromosómicos en pacientes con anomalías congénitas múltiples y retraso mental es una opción valiosa para los países en desarrollo. *Eur. J. Medicina. Gineta.* 54, e425–e432 (2011).

181. Dutra, RL et al. Variación del número de copias en Síndrome de Williams-Beuren: estrategia diagnóstica adecuada para los países en desarrollo. *BMC Res. Notes* 5, 13 (2012).

182. Lumaka, A. et al. El dimorfismo facial está influenciado por el origen étnico del paciente y del evaluador. *Clin. Genet.* 92, 166–171 (2017).

183. Mishima, H. et al. Evaluación de Face2Gene utilizando Imágenes faciales de pacientes con síndromes dismórficos congénitos reclutados en Japón. *J. Hum. Genet.* 64, 789–794 (2019).

184. Elmas, M. & Gogus, B. Éxito del análisis facial Tecnología en enfermedades genéticas raras diagnosticadas mediante secuenciación del exoma completo: una experiencia de un solo centro. *Mol. Síndrome mol.* 11, 4–14 (2020).

185. Scherer, SW et al. Observación de un padre Variante de inversión en una familia con síndrome de Williams-Beuren poco frecuente con dos niños afectados. *Hum. Genet.* 117, 383–388 (2005).

186. Kara-Mostefa, A. et al. Síndrome de Williams-Beuren recurrente en una hermandad sugestiva de mosaicismo de la línea germinal materna. *Am. J. Hum. Genet.* 64, 1475–1478 (1999).

187. Mulik, VV, Temple, KI y Howe, DT Dos embarazos en una mujer con síndrome de Williams. *BJOG* 111, 511–512 (2004).

188. van der Tuuk, K., Drenthen, W., Moons, P. y Budts, W. Tres embarazos de nacidos vivos en una mujer con síndrome de Williams. *Congenit. Heart Dis.* 2, 139–142 (2007).

189. Yuan, M., Deng, L., Yang, Y. y Sun, L. Intrauterino Características fenotípicas de fetos con síndrome de Williams-Beuren y revisión de la literatura. *Ann. Hum. Genet.* 84, 169–176 (2020).

190. Stanley, TL, Leong, A. y Pober, BR Crecimiento, composición corporal y problemas endocrinos en el síndrome de Williams. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 28, 64–74 (2021).

191. Riby, DM y Porter, MA Síndrome de Williams. Abogado de conducta infantil 39, 163–209 (2010).

192. Porter, MA En Magill's Medical Guide (eds Auday, B., Buratovich, M., Marrocco, G. y Moglia, P.) 2385–2387 (Salem Press Inc., 2013).

193. Castro, T., de Paula Martins Santos, C., de Oliveira Lira Ortega, A. & Gallottini, M. Características bucales y consideraciones médicas en el tratamiento odontológico de Personas con síndrome de Williams. *Atención dental especializada.* 39, 108–113 (2019).

194. Hertzberg, J., Nakisbendi, L., Needleman, HL y Pober, B. Síndrome de Williams: presentación oral de 45 casos. *Pediatr. Dent.* 16, 262–267 (1994).

195. Grupo de desarrollo de directrices sobre el síndrome de Williams. Tratamiento del síndrome de Williams. Guía clínica. https://williams-syndrome.org.uk/wp-content/uploads/2018/07/sindrome_de_williams_guidelines_pdf.pdf (The Williams Syndrome Foundation UK, Londres, 2017).

196. Wu, FY et al. Pronóstico quirúrgico a largo plazo de la reparación de la estenosis aórtica supravulvar primaria. *Ann. Thorac. Cirugía* 108, 1202–1209 (2019).

197. Rastelli, GC, McGoon, DC, Ongley, PA, Mankin, HT y Kirklin, JW Tratamiento quirúrgico de la estenosis aórtica supravulvar. Informe de 16 casos y revisión de la literatura. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 51, 873–882 (1966).

198. McGoon, DC, Mankin, HT, Vlad, P. y Kirklin, JW Tratamiento quirúrgico de la estenosis aórtica supravulvar. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 41, 123–133 (1961).

199. Doty, DB, Polansky, DB y Jensen, CB Estenosis aórtica supravulvar. Reparación mediante aortoplastia extendida. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 74, 362–371 (1977).

200. Brom, AG en Cirugía cardíaca: precauciones y dificultades en la técnica operatoria (ed. Khonsari, S.) 276–280 (Editores Aspen, 1988).

201. Kaushal, S., Backer, CL, Patel, S., Gossett, JG & Mavroudis, C. Los resultados a medio plazo en la estenosis aórtica supravulvar demuestran la superioridad de la aortoplastia multisinusal. *Ann. Thorac. Surg.* 89, 1371–1377 (2010).

202. Pham, PP, Moller, JH, Hills, C., Larson, V. y Pyles, L. Cateterismo cardíaco y resultados quirúrgicos de un consorcio multicéntrico para niños con síndrome de Williams. *Pediatr. Cardiol.* 30, 9–14 (2009).

203. Brown, ML, Nasr, VG, Toohey, R. y DiNardo, JA Síndrome de Williams y anestesia para cirugía no cardíaca: el alto riesgo puede mitigarse con una planificación adecuada. *Pediatr. Cardiol.* 39, 1123–1128 (2018).

204. Collins II, RT, Collins, MG, Schmitz, ML y Hamrick, JT Estratificación de riesgo periprocedimental y manejo de pacientes con síndrome de Williams. Enfermedades congénitas del corazón 12, 133–142 (2017).

205. Hayashi, A. et al. El minoxidil estimula la expresión de elastina en las células del músculo liso aórtico. *Arch. Bioquímica. Biophys.* 315, 137–141 (1994).

206. Slove, S. et al. Los abridores de canales de potasio aumentan la formación de fibras elásticas aórticas y revierten la Déficit de elastina determinado genéticamente en la rata BN. *Hipertensión* 62, 794–801 (2013).

207. Knutsen, RH et al. Minoxidil mejora vascular cumplimiento, restablece el flujo sanguíneo cerebral y altera Expresión génica de la matriz extracelular en un modelo de rigidez vascular crónica. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Fisiol.* 315, H18–H32 (2018).

208. Coquand-Gandit, M. et al. El tratamiento crónico con minoxidil induce neosíntesis de fibras elásticas y mejora funcional en la aorta de ratones envejecidos. *Rejuvenecimiento Res.* 20, 218–230 (2017).

209. Fhayli, W. et al. Administración crónica de minoxidil Protege las fibras elásticas y estimula su neosíntesis con mejora de la mecánica de la aorta en ratones. *Señal celular.* 62, 109333 (2019).

210. Kassai, B. et al. Minoxidil versus placebo en el Tratamiento de la hipertrofia de la pared arterial en niños con síndrome de Williams Beuren: un ensayo controlado aleatorizado. *BMC Pediatr.* 19, 170 (2019).

211. Zhang, P. et al. La inhibición del microARN-29 aumenta los niveles de elastina en células hapioinsuficientes para elastina y en vasos modificados mediante bioingeniería: informe breve. *Arterioscler. Trombosis. Vasc. Biol.* 32, 756–759 (2012).

212. French, JW y Guntheroth, WG Una explicación de las presiones sanguíneas asimétricas de las extremidades superiores en la estenosis aórtica supravulvar: el efecto Coanda. *Circulación* 42, 31–36 (1970).

213. Cherniske, EM et al. Estudio multisistémico de 20 adultos mayores con síndrome de Williams. *Am. J. Med. Genet. A* 131, 255–264 (2004). Este artículo presenta evaluaciones multisistémicas en adultos con síndrome de Williams, enfatizando las principales condiciones médicas en adultos con síndrome de Williams y brinda recomendaciones para pautas de monitoreo.

214. Walton, JR, Martens, MA y Pober, BR Actas de la 15.ª conferencia profesional sobre el síndrome de Williams. *Am. J. Med. Genet. A* 173, 1159–1171 (2017).

215. Halabi, CM et al. Tratamiento antihipertensivo crónico El tratamiento mejora la presión del pulso pero no la mecánica de las grandes arterias en un modelo murino de rigidez vascular congénita. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Fisiol.* 309, H1008–H1016 (2015).

216. Ferrari, M. & Stagi, S. Estrés oxidativo en los síndromes de Down y Williams-Beuren: una visión general. *Moléculas* 26, 3139 (2021).

217. Martens, MA, Wilson, SJ y Reutens, DC Reseña de investigación: Síndrome de Williams: una revisión crítica del fenotipo cognitivo, conductual y neuroanatómico. *J. Child. Psychol. Psychiat.* 49, 576–608 (2008).

218. Miezah, D. et al. Perfil cognitivo de niños pequeños con síndrome de Williams. *J. Intellect. Disabil. Res.* <https://doi.org/10.1111/jir.12860> (2021).

219. Meyer-Lindenberg, A., Mervis, CB y Berman, KF Mecanismos neuronales en el síndrome de Williams: una ventana única a las influencias genéticas en la cognición y la conducta. *Nat. Rev. Neurosci.* 7, 380–393 (2006).

220. Mervis, CB y Pitts, CH Niños con síndrome de Williams Síndrome: trayectorias de desarrollo de las capacidades intelectuales, capacidades de vocabulario y comportamiento adaptativo. *Soy. J. Med. Gineta. C. Semin. Medicina. Gineta.* 169, 158–171 (2015).

221. Porter, M. y Dodd, H. Un estudio longitudinal de las capacidades cognitivas en el síndrome de Williams. *Dev. Neuropsychol.* 36, 255–272 (2011).

222. Fisher, MH, Lense, MD y Dykens, EM Trayectorias longitudinales del funcionamiento intelectual y adaptativo en adolescentes y adultos con síndrome de Williams. *J. Intellect. Disabil. Res.* 60, 920–932 (2016).

223. Mervis, CB, Kistler, DJ, John, AE y Morris, CA Evaluación longitudinal de las capacidades intelectuales de niños con síndrome de Williams: modelado multinivel del desempeño en la segunda edición del test breve de inteligencia de Kaufman. *Am. J. Intellect. Dev. Disabil.* 117, 134–155 (2012).

224. Zitzer-Comfort, C., Doyle, T., Masataka, N., Korenberg, J. y Bellugi, U. Naturaleza y crianza: el síndrome de Williams en distintas culturas. *Dev. Sci.* 10, 755–762 (2007).

225. Leyfer, OT, Woodruff-Borden, J., Klein-Tasman, BP, Fricke, JS y Mervis, CB Prevalencia de trastornos psiquiátricos en niños de 4 a 16 años con síndrome de Williams. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 141B, 615–622 (2006). Entrevista diagnóstica clínica de niños y adolescentes con síndrome de Williams que demostró una alta frecuencia de TDAH y una frecuencia creciente de trastorno de ansiedad generalizada con la edad.

226. Pérez-García, D., Brun-Gasca, C., Pérez-Jurado, LA & Mervis, CB Perfiles conductuales de niños con síndrome de Williams de España y Estados Unidos: similitudes y diferencias transculturales. *Am. J. Intellect. Discapacidad del desarrollo.* 122, 156–172 (2017).

227. Tomc, SA, Williamson, NK y Pauli, RM
Temperamento en el síndrome de Williams. *Am. J. Med. Genet.* 36, 345–352 (1990).

228. Vonnamin, G y Engel, P. Retraso mental relacionado con hipercalcemia. *Dev. Med. Child. Neurol.* 6, 366–377 (1964).

229. Thurman, AJ y Fisher, MH Los fenotipos sociales del síndrome de Williams: desenredando las contribuciones del interés social y las dificultades sociales. *Int. Rev. Res. Desarrollo. Desactivar.* 49, 191–227 (2015).

230. Asociación Estadounidense de Psiquiatría. *DSM-4: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, 4.ª ed. (Asociación Americana de Psiquiatría, 2000).

231. Copes, LE, Pober, BR y Terilli, CA Descripción de los hallazgos musculoesqueléticos comunes en el síndrome de Williams e implicaciones para las terapias. *Clin. Anat.* 29, 578–589 (2016).

232. Van Herwegen, J., Ashworth, M. y Palikara, O.
Opiniones de los padres sobre la provisión de necesidades educativas especiales: comparaciones entre síndromes en el síndrome de Williams, el síndrome de Down y los trastornos del espectro autista. *Res. Desarrollo. Desactivar.* 80, 102–111 (2018).

233. Klein-Tasman, BP, van der Fluit, F. y Mervis, CB
Sintomatología del espectro autista en niños con síndrome de Williams que presentan lenguaje fluido o habla en frases. *J. Autism Dev. Disord.* 48, 3037–3050 (2018).

234. Klein-Tasman, BP y Albano, AM Intensivo,
Tratamiento cognitivo-conductual a corto plazo del comportamiento similar al TOC en un adulto joven con síndrome de Williams. *Clin. Caso Clínico* 6, 483–492 (2017).

235. Phillips, KD y Klein-Tasman, BP Preocupaciones de salud mental en el síndrome de Williams: consideraciones de intervención e ilustraciones de ejemplos de casos. *J. Ment. Salud Res. Intelecto. Discapacidad.* 2, 110–133 (2009).

236. Thom, RP, Keary, CJ, Waxler, JL, Pober, BR & McDougle, CJ Buspirona para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada en el síndrome de Williams: una serie de casos. *J. Autism Dev. Disord.* 50, 676–682 (2020).

237. Green, T. et al. Caracterización psiquiátrica fenotípica de niños con síndrome de Williams y respuesta de aquellos con TDAH al tratamiento con metilfenidato. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 159B, 13–20 (2012).

238. Thom, RP, Pober, BR y McDougle, CJ
Psicofarmacología del síndrome de Williams: seguridad, tolerabilidad y eficacia. Opinión de expertos. *Seguridad del fármaco.* 20, 293–306 (2020).

239. Reilly, C., Senior, J. y Murtagh, L. Un estudio comparativo de la provisión educativa para niños con síndromes neurogenéticos: encuesta a padres y maestros. *J. Intellect. Disabil. Res.* 59, 1094–1107 (2015).

240. UNESCO. Educación y discapacidad: análisis de datos de 49 países (Documento informativo N° 49) (UNESCO, 2018).

241. Karr, V., Hayes, A. y Hayford, S. Inclusión de niños con dificultades de aprendizaje en alfabetización y aritmética en Ghana: una revisión de la literatura. *Int. J. Disabil. Dev. Educ.* <https://doi.org/10.1080/1034912X.2020.1792419> (2020).

242. Fisher, MH, Josol, CK y Shivers, CM An
Examen de las habilidades sociales, la calidad de la amistad y la soledad en adultos con síndrome de Williams. *J. Autism Dev. Disord.* 50, 3649–3660 (2020).

243. Howlin, P. y Udwin, O. Resultados en la vida adulta para Personas con síndrome de Williams: resultados de una encuesta a 239 familias. *J. Intellect. Disabil. Res.* 50, 151–160 (2006).

244. Pagon, RA, Bennett, FC, LaVeck, B., Stewart, KB & Johnson, J. Síndrome de Williams: características en la niñez tardía y la adolescencia. *Pediatrics* 80, 85–91 (1987).

245. Brawn, G., Kohnen, S., Tassabehji, M. y Porter, M.
Habilidades de lectura básica funcional en el síndrome de Williams. *Dev. Neuropsychol.* 43, 454–477 (2018).

246. Levy, Y. y Antebi, V. Lectura de palabras y habilidades relacionadas con la lectura en adolescentes de habla hebrea con síndrome de Williams. *Neurocase* 10, 444–451 (2004).

247. Mervis, CB Desarrollo del lenguaje y la alfabetización de niños con síndrome de Williams. *Top. Lang. Disord.* 29, 149–169 (2009).

248. Mervis, CB, Greiner de Magalhães, C. & Cardoso-Martins, C. Predictores concurrentes de la lectura de palabras y la comprensión lectora en niños de 9 años con síndrome de Williams. *Leer. Escribir.* <https://doi.org/10.1007/s11145-021-10163-4> (2021).

249. Van Herwegen, J. y Simms, V. Matemáticas
Desarrollo en el síndrome de Williams: una revisión sistemática. *Res. Dev. Disabil.* 100, 103609 (2020).

250. Brawn, G. y Porter, M. Funcionamiento adaptativo en Síndrome de Williams: una revisión sistemática. *Int. J. Disabil. Dev. Educ.* 65, 123–147 (2018).

251. Pitts, C. H., Klein-Tasman, B. P., Osborne, J. W. y Mervis, CB Predictores de fobia específica en niños con síndrome de Williams. *J. Intellect. Disabil. Res.* 60, 1031–1042 (2016).

252. Edgin, JO, Pennington, BF y Mervis, CB
Componentes neuropsicológicos de la discapacidad intelectual: las contribuciones de la memoria inmediata, de trabajo y asociativa. *J. Intellect. Disabil. Res.* 54, 406–417 (2010).

253. Fu, TJ, Lincoln, AJ, Bellugi, U. y Searcy, YM
Asociación de la inteligencia, el funcionamiento visomotor y las características de la personalidad con la conducta adaptativa en individuos con síndrome de Williams. *Am. J. Intellect. Desarrollo. Desactivar.* 120, 273–288 (2015).

254. Palikara, O., Ashworth, M. y Van Herwegen, J.
Abordar las necesidades educativas de los niños con síndrome de Williams: ¿un área de investigación bastante descuidada? *J. Autism Dev. Disord.* 48, 3256–3259 (2018).

255. Gillyool, AE, Riby, DM, Durkin, K. y Rhodes, SM
Relaciones entre pares en niños con síndrome de Williams: perspectivas de padres y maestros. *J. Autism Dev. Disord.* 51, 169–178 (2020).

256. Lough, E. y Fisher, MH Informe de los padres y de los propios padres
Calificaciones sobre los niveles percibidos de vulnerabilidad social de adultos con síndrome de Williams. *J. Autism Dev. Disord.* 46, 3424–3433 (2016).

257. Fisher, MH, Moskowitz, AL y Hodapp, RM
Diferencias en la vulnerabilidad social entre individuos con trastorno del espectro autista, síndrome de Williams y síndrome de Down. *Res. Autism Spectr. Disord.* 7, 931–937 (2013).

258. Ridley, E., Riby, DM y Leekam, SR Un enfoque intersistémico del fenotipo social de los trastornos del neurodesarrollo: enfoque en la vulnerabilidad social y el estilo de interacción social. *Res. Dev. Disabil.* 100, 103604 (2020).

259. Fisher, MH Evaluación de un programa de capacitación en seguridad ante extraños para adultos con síndrome de Williams. *J. Intellect. Disabil. Res.* 58, 903–914 (2014).

260. Riby, DM, Kirk, H., Hanley, M. y Riby, LM Conciencia del peligro ante extraños en el síndrome de Williams. *J. Intellect. Discapacidad. Res.* 58, 572–582 (2014).

261. Fisher, MH y Morin, L. Abordar las habilidades sociales
Déficits en adultos con síndrome de Williams. *Res. Dev. Discapacidad.* 71, 77–87 (2017).

262. Morris, CA, Demsey, SA, Leonard, CO, Dilts, C. y Blackburn, BL Historia natural del síndrome de Williams: características físicas. *J. Pediatr.* 113, 318–326 (1988).

Un artículo emblemático que describe la historia natural del síndrome de Williams, tanto en niños como en adultos.

263. Udwin, O., Howlin, P., Davies, M. y Mannion, E.
Atención comunitaria para adultos con síndrome de Williams: cómo las familias afrontan la situación y la disponibilidad de redes de apoyo. *J. Intellect. Disabil. Res.* 42, 238–245 (1998).

264. Pao, M. & Bosk, A. Ansiedad en niños con enfermedades médicas/adolescentes. *Depresión. Ansiedad* 28, 40–49 (2011).

265. Asociación Estadounidense del Corazón. Asociación Estadounidense del Corazón
Recomendaciones de la Asociación para la Actividad Física en Adultos y Niños <https://www.heart.org/en/healthy-living/fitness/fitness-basics/aha-recs-for-physical-activity-in-adults> (2018).

266. Centro Nacional de Defectos de Nacimiento y
Discapacidades del desarrollo. Actividad física para personas con discapacidad <https://www.cdc.gov/ncbddd/discapacidad-y-salud/caracteristicas/actividad-fisica-para-todos.html> (2020).

267. Leyfer, O., Woodruff-Borden, J. y Mervis, CB Trastornos de ansiedad en niños con síndrome de Williams, sus madres y sus hermanos: implicaciones para la etiología de los trastornos de ansiedad. *J. Neurodev. Disord.* 1, 4–14 (2009).

268. Papaioili, C. et al. Perfil conductual y maternidad
estrés en niños griegos con síndrome de Williams. Desarrollo de la salud en el cuidado infantil. 38, 844–853 (2012).

269. Sarimski, K. Fenotipos conductuales y estrés familiar en tres síndromes de retraso mental. *Eur. Child. Adolescente. Psiquiatra.* 6, 26–31 (1997).

270. John, AE y Mervis, CB Alteraciones de la modulación sensorial en niños con síndrome de Williams. *Soy. J. Med. Genet. C. Semin. Medicina. Genet.* 154C, 266–276 (2010).

271. Fidler, DJ, Hodapp, RM y Dykens, EM Estrés en familias de niños pequeños con síndrome de Down, síndrome de Williams y síndrome de Smith-Magenis. *Educación temprana. Desarrollo.* 11, 395–406 (2000).

272. Reilly, C., Murtagh, L. y Senior, J. El impacto en la familia de cuatro síndromes neurogenéticos: una comparación

Estudio de las opiniones de los padres. *J. Genet. Couns.* 24, 851–861 (2015).

273. Ashworth, M., Palikara, O. y Van Herwegen, J.
Comparación del estrés parental en niños con trastornos del desarrollo neurológico: el caso del síndrome de Williams, el síndrome de Down y los trastornos del espectro autista. *J. Appl. Res. Intellect. Disabil.* 32, 1047–1057 (2019).

274. Nir, A. y Barak, B. Alteraciones de la sustancia blanca en Síndrome de Williams relacionado con alteraciones conductuales y motoras. *Glia* 69, 5–19 (2021).

275. Chailangkarn, T. et al. Un modelo de desarrollo neurológico humano para el síndrome de Williams. *Nature* 536, 338–343 (2016).

276. Lalli, MA et al. La haploinsuficiencia de BAZ1B contribuye al síndrome de Williams a través de la desregulación transcripcional de las vías del desarrollo neurológico. *Hum. Mol. Genet.* 25, 1294–1306 (2016).

277. Kinnear, C. et al. Modelado y rescate del fenotipo vascular del síndrome de Williams-Beuren en células madre pluripotentes inducidas por pacientes. *Stem Cell Transl. Med.* 2, 2–15 (2013).

278. Amin, ND y Pasca, SP Construcción de modelos de trastornos cerebrales con organoides tridimensionales. *Neuron* 100, 389–405 (2018).

279. Baldassari, S. et al. Organoides cerebrales como sistemas modelo para trastornos genéticos del desarrollo neurológico. *Portada. Cell Dev. Biol.* 8, 590119 (2020).

280. Wimmer, RA et al. Organoides de vasos sanguíneos humanos como modelo de vasculopatía diabética. *Nature* 565, 505–510 (2019).

281. Huang, AH et al. El estiramiento biaxial mejora la maduración de las fibras elásticas, la disposición del colágeno y las propiedades mecánicas en las arterias diseñadas. *Tissue Eng. C. Methods* 22, 524–533 (2016).

282. Liu, C., Niu, K. y Xiao, Q. Perspectivas actualizadas sobre la especificación de células vasculares y organoides vasculares derivados de células madre pluripotentes para el estudio de vasculopatías. *Cardiovasc. Res.* <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa313> (2020).

283. Ellis, MW, Luo, J. y Qyang, Y. Modelado de la vasculopatía asociada a la elastina con células madre pluripotentes inducidas por el paciente e ingeniería de tejidos. *Cell Mol. Ciencia de la vida.* 76, 893–901 (2019).

284. Kurki, MI et al. Contribución de variantes raras y comunes a la discapacidad intelectual en un subconjunto del norte de Finlandia. *Nat. Commun.* 10, 410 (2019).

285. Magavern, EF et al. El camino de un clínico académico
Mapa de la genómica de la hipertensión: avances recientes y direcciones futuras MMXX. *Hipertensión* 77, 284–295 (2021).

286. Girirajan, S. y Eichler, EE Variabilidad fenotípica y susceptibilidad genética a trastornos genómicos. *Hum. Mol. Genética.* 19, R176–R187 (2010).

287. Levitin, DJ, Cole, K., Lincoln, A. y Bellugi, U.
Aversión, conciencia y atracción: investigación de las afirmaciones sobre hiperacusia en el fenotipo del síndrome de Williams. *J. Child. Psychol. Psychiat.* 46, 514–523 (2005).

288. Levy, G. y Barak, B. Enfoques terapéuticos posnatales en trastornos genéticos del neurodesarrollo. *Neural Regen. Res.* 16, 414–422 (2021).

289. Powell, SK, Gregory, J., Akbarian, S. y Brennand, K.
J. Aplicación de CRISPR/Cas9 al estudio del desarrollo cerebral y enfermedades neuropsiquiátricas. *Mol. Cell. Revista de Neurología.* 82, 157–166 (2017).

290. Ramdas, S. & Servais, L. Nuevos tratamientos en la columna
Atrofia muscular: una descripción general de los datos disponibles actualmente. Opinión de expertos. *Pharmacother.* 21, 307–315 (2020).

291. Oetjens, MT, Kelly, MA, Sturm, AC, Martin, CL & Ledbetter, DH Cuantificación de la contribución poligénica a la expresividad variable en once trastornos genéticos raros. *Nat. Commun.* 10, 4897 (2019).

292. Osborne, LR y Mervis, CB Deleción 7q11.23 y duplicación. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 68, 41–48 (2021).

293. Wing, L. y Gould, J. Deterioros graves de la comunicación social
Interacción y anomalías asociadas en niños: epidemiología y clasificación. *J. Autism Dev. Disord.* 9, 11–29 (1979).

294. Schubert, C. La base genómica del síndrome de Williams-Beuren. *Cell Mol. Life Sci.* 66, 1178–1197 (2009).

295. Scherer, SW y Osborne, LR en Trastornos genómicos.
La base genómica de la enfermedad. (eds Lupinski, JR y Stankiewicz, P.) 221–236 (Humana Press, Totowa, NJ, 2006).

296. Masataka, N. Por qué se retrasan los hitos del desarrollo temprano en los niños con síndrome de Williams: aparición tardía de golpes con las manos como posible limitación de la velocidad de aparición del balbuceo canónico. *Dev. Sci.* 4, 158–164 (2001).

297. Plissart, L. y Fryns, JP Desarrollo temprano (5 a 48 meses) en el síndrome de Williams. Un estudio de 14 niños. Genet. Consejería. 10, 151–156 (1999).

298. Sarimski, K. Desarrollo temprano de niños con síndrome de Williams síndrome. Genet. Couns. 10, 141–150 (1999).

299. Grupo de estudio multicéntrico de referencia sobre el crecimiento de la OMS. Estudio de desarrollo motor de la OMS: ventanas de logro para seis hitos del desarrollo motor grueso. Acta Paediatr. Supl. 450, 86–95 (2006).

300. Bayley, N. Manual para las escalas Bayley de lactantes Desarrollo 2da ed., (Psychological Corp., 1993).

301. Fenson, L. et al. Variabilidad en el desarrollo comunicativo temprano. Monogr. Soc. Res. Child. Dev. 59, 1–173 (1994).

302. Fenson, L. et al. Modelo comunicativo MacArthur-Bates Inventarios de desarrollo: Guía del usuario y manual técnico 2da ed., (Brookes, 2007).

303. Mervis, CB, Becerra, AM, Pitts, CH y Marchman, VA en el Simposio sobre investigación en trastornos del lenguaje infantil (Madison, WI, 2019).

304. Weisberg, DS Juego de simulación. Wiley Interdiscip. Rev. Revista de Ciencias Cognitivas y Genéticas, 2015.

305. Lincoln, AJ, Searcy, YM, Jones, W. y Lord, C. Las conductas de interacción social discriminan a los niños pequeños con autismo y síndrome de Williams. J. Am. Acad. Child. Adolescente. Psiquiatra. 46, 323–331 (2007).

306. Dodd, HF y Porter, MA Psicopatología en Síndrome de Williams: el efecto de las diferencias individuales a lo largo de la vida. J. Ment. Health Res. Intellect. Discapacidad. 2, 89–109 (2009).

Entrevista clínica diagnóstica de psicopatología y conducta, en lugar de una simple lista de síntomas. Este estudio analiza a niños y adultos por separado.

307. Dykens, EM Ansiedad, miedos y fobias en personas con síndrome de Williams. Dev. Neuropsychol. 23, 291–316 (2003).

308. Kennedy, JC, Kaye, DL y LS, S. Psiquiatría Diagnósticos en pacientes con síndrome de Williams y sus familias. Jefferson J. Psychiat. 20, 22–31 (2006).

309. Zarchi, O. et al. Un estudio comparativo de la Fenotipo neuropsiquiátrico y neurocognitivo en dos síndromes de microdelección: síndrome velocardiocéfalo (deleción 22q11.2) y síndrome de Williams (deleción 7q11.23). Eur. Psychiat. 29, 203–210 (2014).

310. Lord, C. et al. Trastorno del espectro autista. Nat. Rev. Dis. Prim. 6, 5 (2020).

Expresiones de gratitud

Los autores agradecen a la persona anónima con síndrome de Williams y a sus padres que proporcionaron la entrevista de la experiencia familiar, así como a quienes proporcionaron fotografías faciales para la Figura 4 y la Tabla complementaria 1. Los autores agradecen a las personas con síndrome de Williams y a sus familias que pertenecen a la Asociación Brasileña de Síndrome de Williams, la Asociación Canadiense para el Síndrome de Williams, Williams Syndrome Australia Limited y la Asociación del Síndrome de Williams (EE. UU.) por la participación continua en los estudios y el apoyo a la investigación que permite que crezca el conocimiento del síndrome de Williams. Los autores agradecen a Z. Urban por la discusión de la biología de la elastina y las estrategias de manejo de la enfermedad vascular en el síndrome de Williams. BAK recibió el apoyo del Departamento de Investigación Intramural del Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre de los Institutos Nacionales de Salud.

El CBM recibió el apoyo de la Williams Syndrome Association (subvención número 0111). El BRP recibió el apoyo de la Williams Syndrome Association y la Williams Syndrome Charitable Foundation, EE. UU. El MP recibió financiación de Williams Syndrome Australia Limited. El BB recibió financiación de la Fritz Thyssen Stiftung y la Israel Science Foundation (subvención número 2305/20). El LRO recibió el apoyo de una Cátedra de Investigación de Canadá en Genética de Trastornos del Neurodesarrollo.

El CAK recibió apoyo de FAPESP 2019/21644-0 y CNPq 304897/2020-5.

Contribuciones del autor

BAK y BRP desarrollaron el esquema del manuscrito, contrataron a los colaboradores y sintetizaron el manuscrito final. Todos los autores participaron en la investigación, la redacción y la edición del documento y todos aprobaron la versión final del manuscrito. CAK proporcionó fotografías clínicas y MP realizó la entrevista de la experiencia familiar.

Intereses en competencia

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Consentimiento informado

Los autores afirman que los participantes humanos de la investigación dieron su consentimiento informado para: la publicación de las fotografías de la Figura 4 y la Tabla complementaria 1 y la participación en la entrevista de experiencia familiar.

Información de revisión por pares

Nature Reviews Disease Primers agradece a A. Selicorni, D. Gothelf, J. Van Herwegen, P. Ortiz-Romero, quien revisó conjuntamente con V. Campuzano, y a los otros revisores anónimos por su contribución a la revisión por pares de este trabajo.

Nota del editor

Springer Nature se mantiene neutral con respecto a reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.

Información complementaria

La versión en línea contiene material complementario disponible en <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00276-z>.

Enlaces relacionados

Genética del NCBI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>