



ORGANIZZAZIONE SINDROME DI ANGELMAN

Via Bressa n° 8 31100 TREVISO

Tel. 0422411132 Fax.0422319571

C.F.94047800266

<http://www.sindromediangelman.org>

Email: orsa@sindromediangelman.org



This study was funded in part by ASA through research grants to Ben Distel, Geeske van Woerden and Ype Elgersma.

Location matters: A recent study provides a new viewpoint on how loss of UBE3A causes Angelman syndrome

Angelman syndrome (AS) is caused by mutations or deletions that result in the loss of functional UBE3A protein. However, despite many years of research, it remains unclear where in the cell UBE3A performs its function and how the loss of UBE3A causes AS. A collaboration of three research groups in The Netherlands (Ben Distel, Amsterdam UMC, Amsterdam), Steven Kushner and Ype Elgersma (both at Erasmus MC, Rotterdam) has now resulted in a remarkable new viewpoint: UBE3A has a critical role in the nucleus and loss of nuclear UBE3A causes Angelman Syndrome. The study is published in [this month's issue of *Nature Neuroscience*](#).

Neurons form the computing core of our brain and communicate with each other through synaptic connections. Previous work of several research groups has established that the synapses of AS mouse models function suboptimal, and this deficit is likely underlying the severe neurodevelopmental delay. Since UBE3A is present in synapses, almost all research on UBE3A has focused on its role in the synapse, but its precise role remains elusive. However, UBE3A is also present in other places of the neuron, in particular it is highly abundant in the nucleus of neurons. The nucleus contains the DNA of the cell, and hence dictates the function of a cell. In the new study, the Dutch research team revealed precisely how UBE3A is able to get into the nucleus. They showed that UBE3A is able to bind to a protein called PSMD4, and that this binding is critical for bringing UBE3A into the nucleus.

Since nuclear localization of UBE3A is highly controlled, the team reasoned that the nuclear localization might be important for AS pathophysiology. Hence, they investigated if UBE3A mutations found in AS patients disrupt the targeting of UBE3A to the nucleus. Indeed, they describe three AS-associated UBE3A mutations in which UBE3A is no longer present in the nucleus.

To investigate this further, the team made use of the observation that the UBE3A protein comes in two different sizes (called isoforms). The authors showed that only the shorter form is present in the nucleus. The longer form of UBE3A is absent in nuclei and dispersed throughout the neuron (for instance in synapses). To further investigate the importance of the two UBE3A isoforms and their differential localization, the researchers generated two mouse models that either made the nuclear (short) UBE3A protein or the non-nuclear (long) UBE3A protein. Consistent with an important role of UBE3A in the nucleus the researches showed that mice which specifically lack nuclear UBE3A, highly resembled AS mice that lack UBE3A altogether. Not only did these mice show behavioral deficits, also the synapses of these mice were no longer functioning properly. In contrast, mice that lacked the non-nuclear (long) UBE3A appeared unaffected.



ORGANIZZAZIONE SINDROME DI ANGELMAN

Via Bressa n° 8 31100 TREVISO

Tel. 0422411132 Fax.0422319571

C.F.94047800266

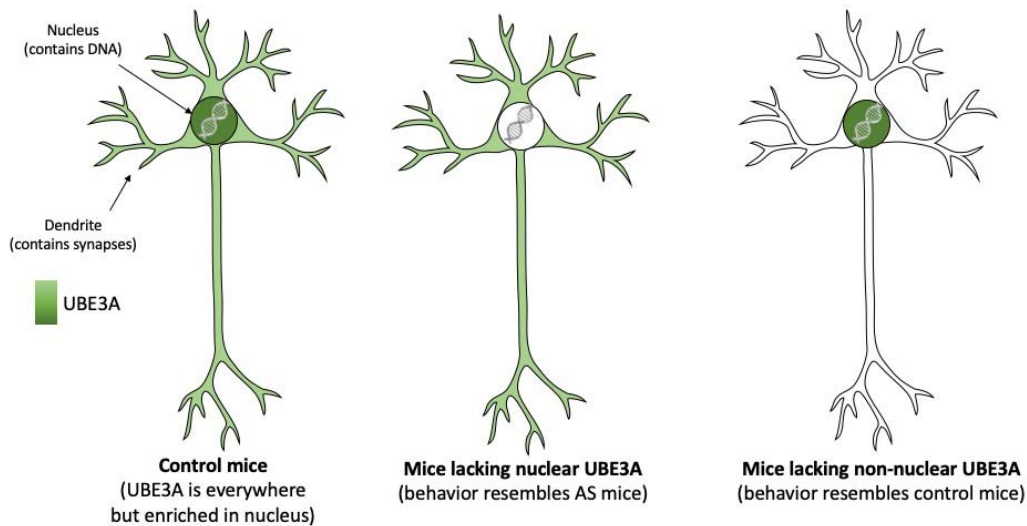
<http://www.sindromediangelman.org>

Email: orsa@sindromediangelman.org



The authors indicate that these findings change the current view of how UBE3A causes AS. The team suggests that future studies should elucidate the precise role of UBE3A in the nucleus and how this role relates to the pathophysiology of AS. This knowledge is important to develop new treatments.

This study was funded in part by ASA through research grants to Ben Distel, Geeske van Woerden and Ype Elgersma.



Full text available at:

Avagliano-Trezza *et al.*, Loss of nuclear UBE3A causes electrophysiological and behavioral deficits in mice and is associated with Angelman syndrome, *Nature Neuroscience*, doi: [10.1038/s41593-019-0425-0](https://doi.org/10.1038/s41593-019-0425-0).



ORGANIZZAZIONE SINDROME DI ANGELMAN

Via Bressa n° 8 31100 TREVISO

Tel. 0422411132 Fax.0422319571

C.F.94047800266

<http://www.sindromediangelman.org>

Email: orsa@sindromediangelman.org



Traduzione Italiana curata dalla dott.ssa Ilaria Tonazzini

Questo studio è stato finanziato in parte da ASA attraverso un finanziamento per la ricerca a Ben Distel, Geeske van Woerden e Ype Elgersma.

La posizione conta: un recente studio fornisce un nuovo punto di vista su come la perdita di UBE3A causi la sindrome di Angelman

La sindrome di Angelman (AS) è causata da mutazioni o delezioni che provocano la perdita della proteina UBE3A e della sua funzionalità. Tuttavia ad oggi, nonostante molti anni di ricerca, non è chiaro dove, all'interno delle cellule (*i.e. neuroni*), UBE3A svolga la sua funzione e in che modo la perdita di UBE3A causi l'AS. Una collaborazione di tre gruppi di ricerca nei Paesi Bassi (Ben Distel, Amsterdam UMC, Amsterdam), Steven Kushner e Ype Elgersma (entrambi all'Erasmus Medical Center, Rotterdam) ha ora portato ad una nuova scoperta: UBE3A ha un ruolo critico nel nucleo (*il compartimento delle cellule in cui è contenuto e organizzato il materiale genetico, cioè il DNA*) e proprio la perdita di UBE3A a livello del nucleo causa la sindrome di Angelman. Lo studio è stato pubblicato nel numero di Nature Neuroscience di questo mese (*Giugno 2019*).

I neuroni formano “il computer” del nostro cervello e comunicano tra loro attraverso le connessioni sinaptiche. Il lavoro svolto negli anni precedenti da diversi gruppi di ricerca ha stabilito che le sinapsi dei modelli murini AS funzionano in modo subottimale e questo deficit è probabilmente alla base del grave ritardo del neurosviluppo. Poiché UBE3A è presente nelle sinapsi, quasi tutte le ricerche su UBE3A si sono concentrate sul suo ruolo nella sinapsi, ma il suo preciso ruolo è sempre rimasto elusivo. Tuttavia, UBE3A è presente anche in altri compartimenti dei neuroni, in particolare è molto abbondante nel nucleo. Il nucleo contiene il DNA della cellula e quindi “guida” la funzionalità di una cellula. Nel nuovo studio, il team di ricerca olandese ha scoperto come l'UBE3A sia in grado di entrare nel nucleo. I ricercatori hanno dimostrato che UBE3A è in grado di legarsi a una proteina chiamata PSMD4 e che questa associazione è fondamentale per portare UBE3A nel nucleo.

Poiché la localizzazione nucleare di UBE3A è altamente controllata nei neuroni, il team ha ipotizzato che la localizzazione nucleare potesse essere importante per la fisiopatologia dell'AS. I ricercatori olandesi hanno quindi studiato se alcune mutazioni di UBE3A riscontrate nei pazienti AS interferiscono con il trasporto di UBE3A nel nucleo. Ed infatti descrivono tre mutazioni di UBE3A associate all'AS in cui l'UBE3A non è più presente nel nucleo.

Per indagare ulteriormente, il team ha sfruttato il fatto che la proteina UBE3A è prodotta in due diverse forme (chiamate isoforme). Gli autori hanno mostrato che solo l'isoforma più corta è presente nel nucleo. L'isoforma più lunga di UBE3A è invece assente nei nuclei ed è distribuita nel corpo del neurone (ad esempio nelle sinapsi). Per indagare ulteriormente sul ruolo delle due isoforme di UBE3A e sulla loro diversa localizzazione, i ricercatori hanno generato due modelli murini: uno che possiede solo la proteina UBE3A nucleare (isoforma corta) e un secondo che invece possiede solo UBE3A non nucleare (isoforma lunga). Coerentemente con il ruolo preponderante di UBE3A nel nucleo, le ricerche hanno dimostrato che i topi che non hanno l'isoforma di UBE3A nucleare somigliano molto



ai topi AS (che non hanno UBE3A). Questi topi non solo mostrano i deficit comportamentali tipici della sindrome di Angelman, ma hanno anche le sinapsi che non funzionano correttamente. Al contrario, i topi a cui manca l'UBE3A non nucleare (isoforma lunga) sembrano sani.

Gli autori suggeriscono che questi risultati cambieranno l'attuale visione di come UBE3A causi AS. Il team suggerisce che studi futuri dovrebbero chiarire in dettaglio il ruolo di UBE3A nel nucleo e come questo ruolo si relaziona con la fisiopatologia dell'AS. Queste conoscenze è importante per sviluppare nuovi trattamenti.

