

Antecedentes: el síndrome de Schaaf-Yang (SYS) es causado por mutaciones truncantes en *MAGEL2*, localizado en la región de Prader-Willi (15q11-q13), con un fenotipo observado que se solapa parcialmente al del síndrome de Prader-Willi. *MAGEL2* desempeña un papel en el transporte retrógrado y la regulación del reciclaje de proteínas. Nuestro objetivo es contribuir a la caracterización de la fisiopatología del SYS a nivel clínico, genético y molecular.

Métodos: Hemos realizado una extensa revisión fenotípica y molecular de pacientes con SYS previamente publicados. Hemos analizado los niveles de secreción del péptido β -amiloide 1-40 ($A\beta_{1-40}$) y hemos realizado perfiles metabolómicos y transcriptómicos específicos en fibroblastos de pacientes con SYS ($n = 7$) en comparación con los controles ($n = 11$). También transfectamos líneas celulares con vectores que codifican *MAGEL2* de tipo salvaje (WT) o mutado para evaluar la estabilidad y la localización subcelular de la proteína truncada.

Resultados: Los estudios funcionales muestran niveles significativamente reducidos de $A\beta_{1-40}$ secretado y glutamina intracelular en fibroblastos SYS en comparación con los de controles sanos. También identificamos 132 genes expresados diferencialmente, incluidos ncRNA como HOTAIR, muchos de ellos relacionados con procesos de desarrollo y mecanismos mitóticos. La forma truncada de *MAGEL2* mostró una estabilidad similar a la normal, pero se trasladó significativamente al núcleo, en comparación con una distribución principalmente citoplásmica de la proteína *MAGEL2* completa. Basados en conocimientos actualizados, ofrecemos pautas para el manejo clínico de los pacientes con SYS.

Conclusión: La proteína *MAGEL2* truncada estudiada es estable y se localiza principalmente en el núcleo, donde podría ejercer un efecto patogénico neomórfico. Los niveles de secreción de $A\beta_{1-40}$ y los niveles de ARNm de HOTAIR podrían ser biomarcadores prometedores para SYS. Nuestros hallazgos pueden mejorar la comprensión de SYS y su manejo clínico.