

# En el 50º aniversario del descubrimiento de la trisomía 21

Por Jesús Flórez

**EN RESUMEN** | Con motivo del 50º aniversario del descubrimiento del tercer cromosoma 21 como causa del síndrome de Down, se han publicado en la literatura internacional importantes revisiones sobre aspectos esenciales de la biología de este síndrome. El presente artículo resume las aportaciones más importantes de estas revisiones, con especial énfasis en aspectos de la genética, del cerebro y de la conducta, y en el contexto sociológico que rodea al diagnóstico precoz.

## PRESENTACIÓN

Este año se cumple el 50º aniversario del descubrimiento realizado por J. Lejeune y M. Gautier en Francia (1959) y J. Jacobs en Escocia (1959): el síndrome de Down se debe a la presencia de un cromosoma extra en las células de un organismo humano, cromosoma perteneciente a la pareja 21. Con ello se

rubricaba la realidad de un síndrome descrito ochenta y tres años antes y rotulado como “mongolismo” por John Langdon Down en Inglaterra (1866), término elegido por su parecido facial a aquella raza, en una época en que determinadas razas eran consideradas como desviaciones inferiores del normal desarrollo humano.

Estimado durante muchos años el síndrome de Down como la causa más común de discapacidad intelectual de origen genético (superado ahora quizás por el síndrome X-frágil), ha despertado enorme interés desde todos los puntos de vista: el médico, el genético, el educativo, el sociológico, el familiar, el laboral y el político. Y se ha convertido sin lugar a dudas en el mascarón de proa, en el icono visible de todas las discapacidades intelectuales. Basta ver el interés de los políticos por salir en la foto besando o saludando a una persona con síndrome de Down, para hacer creer a la ciudadanía su compromiso social.

No es de extrañar, por tanto, que al hilo de este 50º aniversario hayan aparecido numerosos e importante artículos en la literatura internacional que, con el deseo de integrar y compendiar ingente información en sus respectivos campos, tratan de ofrecer una visión globalizada de lo que el síndrome de Down significa y de sus principales retos actuales. En la imposibilidad de dar cumplida cuenta de todos ellos, voy a detenerme en cuatro grandes temas que han merecido revisiones y artículos de gran notoriedad:

- actualización de la genética
- relación entre genotipo y fenotipo
- autonomía de los padres en el diagnóstico prenatal
- repercusión de la trisomía 21 sobre el cerebro humano

## GENÉTICA

### Trabajos revisados:

- Mégarbané A, Ravel A, Mircher C et al. The 50th anniversary of the discovery of trisomy 21: the past, present and future of research and treatment of Down syndrome. *Genet in Medic* 2009; DOI: 10.1097/GIM.0b013e3181b2e34c
- Patterson D. Molecular genetic analysis of Down syndrome. *Hum Genet* 2009; 126: 195-214. Wiseman FK, Alford KA, Tybulewicz VJJ, Fisher EMC. Down syndrome – recent progress and future prospects. *Hum Molec Genet* 2009; 18: R75-R83.
- Gautier M, Harper PS. Fiftieth anniversary of trisomy 21: returning to a discovery. *Human Genet* 2009; DOI: 10.1007/s00439-009-0690-1

A nadie se le escapa la lógica que hay detrás de la consideración de que, si el síndrome de Down se debe a la presencia de un tercer cromosoma 21 (en adelante, HSA21), sus signos y síntomas —el fenotipo— se deben al desequilibrio que genera la presencia de 3 copias de los genes de ese cromosoma —el genotipo— en lugar de las 2 que habitualmente existen. Es el principio de la especificidad. Lo difícil y lejos aún de estar dilucidado es descubrir el hilo conductor que lleva desde el genotipo anómalo del síndrome de Down a su fenotipo específico, teniendo en cuenta la realidad cada vez más comprobada de que existe una extraordinaria diversidad en la manifestación de ese fenotipo entre los distintos individuos. En la actualidad, la explicación se basa en dos principales hipótesis. La primera propone que el fenotipo se debe de alguna manera al *exceso de dosis de genes específicos del HSA21* (3 copias por gen en lugar de 2). En tal caso, la elevada expresión de particulares genes sería responsable de aspectos particulares del fenotipo. La segunda hipótesis declara que, en efecto, el fenotipo se debe a la *inestabilidad creada por el exceso de información genética*, pero que al menos parte de ella no depende del incremento de expresión de genes específicos. La impresión que vamos teniendo es que una hipótesis no contradice o excluye necesariamente a la otra. En otras palabras, parece que el incremento de dosis de ciertos genes del HSA21 es responsable, al menos en su inicio, del desajuste que dará origen al fenotipo, pero que su acción se ejecuta no de manera, por así decir, lineal, directa e independiente sino que requiere la complicidad de las acciones de otros genes del propio HSA21 y de otros cromosomas; más aún, el desequilibrio génico originado inicialmente en HSA21 puede transmitirse a genes de otros cromosomas.

Pongamos un ejemplo. Si la acción conjunta de 2 copias de ADN de un gen (caso normal, euploide) va a originar una proteína o producto en cantidad 1, la acción conjunta de 3 genes (caso del síndrome de Down, no euploide o aneuploide) debería originar esa proteína o producto en cantidad 1,5. Pero frecuentemente en el síndrome de Down no ocurre así: unas veces la cantidad final es 1,5 pero otras resulta inferior a 1,5 y otras es superior a esa cifra. Y lo que es más sorprendente, se ha comprobado que en ocasiones aparece exceso o defecto de proteína o producto que no deriva del ADN de un gen situado en el HSA21 sino de un gen euploide situado en otro cromosoma distinto. Todo ello tiene varios significados. Hay genes que están pero no se expresan. Hay genes que están y se expresan pero su expresión puede ser contrarrestada o favorecida por el producto derivado de otro gen. Existen proteínas llamadas factores de transcripción, generados a partir de determinados genes, que se dedican a influir positiva o negativamente sobre la síntesis de otras proteínas iniciadas por genes diferentes. Varios de los genes del HSA21 se encargan de sintetizar algunos factores de transcripción; no es de extrañar, por tanto, que si hay exceso de dosis de genes como es el caso del síndrome de Down, aparezca aumento o disminución de proteínas derivadas de genes distintos de los que existen en el HSA21. Y ese aumento o disminución influye sobre rasgos definitorios del fenotipo del síndrome de Down. ¿Fue causante el gen del HSA21? Inicialmente sí, pero requirió el concurso de la acción de genes de otros cromosomas. Adicionalmente, hay que señalar la acción de ciertos ARN presentes en el HSA21 cuya importancia será señalada más adelante.

La **secuenciación** de todo el ADN del HSA21 (su composición química) se publicó en el año 2000, pero aún no se ha ultimado su **anotación**, es decir, la identificación funcional de su estructura en toda su longitud: cuántas partes de todo ese ADN pueden ser consideradas propiamente genes (actualmente se calculan entre 420 y 430), cuáles de ellos terminarán por producir proteínas y qué proteínas, cuáles tendrán otras funciones como es la de coadyuvar o influir (regular) sobre la acción de otros genes, etc. El actual listado de genes y sus posibles funciones se pueden ver en <http://chr21.egr.vcu.edu:8888>.

Particular importancia está adquiriendo la **transformación epigenética** de un gen. Consiste en que un determinado evento con repercusión en la actividad celular provoque la formación de un radical (p. ej., folato, acetilo) que se adhiera a la molécula de ADN de un gen y modifique o regule su actividad y función. En el HSA21 existen varios genes que, cuando son metilados, cambian su función; y existe la hipótesis de que el grado e influencia de esta metilación del ADN del HSA21 difieren según se trate de un individuo con 3 copias (síndrome de Down) o con 2 (euploide). Un nuevo elemento relacionado con el HSA21 ha entrado en consideración: la presencia de pequeñas piezas de ARN (no de ADN, como sería lo habitual) llamadas **microARN**. Su influencia es fundamental porque tienen la función de modificar el paso de la translación, es decir, el paso por el que un ARN mensajero (mARN) se encarga de incorporar aminoácidos para constituir una determinada proteína. De este modo, un microARN modifica positiva o negativamente la expresión final de otros genes de ese u otro cromosoma, habiéndose comprobado que basta uno solo para que se modifique la acción de varios cientos de genes. Suelen trabajar en combinación. Hasta el momento actual se han identificado 5 microARN en el HSA21, y por tanto son sobreexpresados en el síndrome de Down. Se ha comprobado que su acción es determinante (positiva o negativamente) para la expresión de genes en HSA21 y en otros cromosomas.

Como se puede apreciar por todo lo expuesto, el resultado final de la presencia de 3 copias de los genes del HSA21 es mucho más complejo de lo que en un principio se creía porque la acción final de un gen está regulado por influencias múltiples de otros genes del propio HSA21, de los genes de otros cromosomas y de influencias externas que condicionan una acción epigenética. A su vez, los genes del HSA21 intervienen sobre la actividad de los genes de otros cromosomas. Y todo ello es mucho más intenso cuando existen 3 copias de genes en lugar de 2, como es el caso del síndrome de Down. El fenotipo final es el resultado de todo este juego de fuerzas que, en cada persona, actúa de manera altamente individual. Los genes sensibles al exceso de dosis actuarán para provocar un efecto patológico de manera directa o indirecta mediante la interacción con genes o productos de genes que se encuentran en forma triple (el cromosoma HSA21) o doble (los demás cromosomas). El fondo genético de un individuo juega, pues, un importante papel que explica la alta variabilidad en la presencia de un determinado fenotipo y en la intensidad de los diversos signos y síntomas, tal como sucede en el síndrome de Down. Las cosas, pues, apuntan a una combinación de las dos hipótesis inicialmente propuestas para explicar el fenotipo a partir del genotipo en una trisomía.

¿Cuáles son los genes del HSA21 que mayor influencia parecen ejercer a la hora de desarrollar los signos patológicos propios del síndrome de Down, como son la dismorfia del cráneo y esqueleto, la discapacidad intelectual, la hipotonía, la cardiopatía, etc.? Todavía no conocemos ni un solo resultado en el que determinado signo patológico pueda ser adjudicado de manera incontrovertible a un único gen. Hay genes que parecen contribuir en cierto grado, pero lo más probable es que un signo fenotípico concreto sea consecuencia de la acción conjunta directa o indirecta de más de un gen (del HSA21 y de los cromosomas diploides), si bien el exceso de carga o dosis génica de HSA21 pueda ser el elemento desencadenante. La sobreexpresión de genes como el *CAF1A*, *CBS*, y *GART* pueden ser perjudiciales para los procesos de síntesis de ADN y su reparación; la sobreexpresión de *COL6A1* y *DSCAM* puede contribuir a la cardiopatía congénita; la de *CRYA1*, al desarrollo de cataratas; la de *DYRK1A* puede contribuir a la discapaci-



dad intelectual (ver más adelante) y otros signos fenotípicos; la de *ETS2* a la leucemia y anomalías del esqueleto; la de *IFNAR* y *SOD1* puede favorecer la alteración del sistema inmunitario; la de *SOD1* al envejecimiento precoz; otros genes importantes y posibles contribuidores a la patogenia propia del SD parecen ser el *NRIP1*, *GABPA*, *SUMO3*, *APP*, *GLUR5*, *S100*, *TIAM1*, Sinaptojanina, *PFKL*, *KCNJ6*.

## RELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO: CONTRIBUCIÓN DEL ANÁLISIS DE LAS TRANSLOCACIONES

### Trabajos revisados:

- Korbelt JO, Tirosh-Wagner T, Urban AE, et al. The genetic architecture of Down syndrome phenotypes revealed by high-resolution analysis of human segmental trisomies. *Proc Nat Acad Sci USA* 2009; 106: 12031-12036.
- Lyle R, Béna F, Gagos S et al. Genotype-phenotype correlations in Down syndrome identified by array CGH in 30 cases of partial trisomy and partial monosomy chromosome 21. *Eur J Human Genet* 2009; 17: 454-466.

Los estudios que más directamente analizan la relación entre el genotipo y el fenotipo se basan en la investigación de los casos de **translocación**: se trata de individuos que sólo son trisómicos para un segmento del HSA21. Cada caso presenta un segmento trisómico distinto. Si en cada uno de ellos se analiza concienzudamente la estructura molecular y génica del segmento de cromosoma triplicado y se analiza exhaustivamente el perfil fenotípico de esa persona, podemos proponer qué segmentos –y, por tanto, qué genes– son los responsables de que, al estar triplicados, aparezcan determinados síntomas del síndrome de Down. La comparación y coincidencias entre unos casos y otros permiten hacer conjeturas muy ajustadas. Esta estrategia de análisis se inició ya en la década de los 70 del pasado siglo y de ella se originó el concepto de que existía una “región crítica del síndrome de Down” (parte 21q22 a 21q22.3):

significaba que bastaba que ese segmento estuviera triplicado para originar la mayoría de los rasgos fenotípicos del síndrome de Down. Pero análisis más exhaustivos de nuevas translocaciones, publicados este mismo año, ponen en duda la realidad de esta región crítica.

El estudio de Korbelt et al (2009) muestra los resultados de 30 casos con translocaciones en posiciones muy diversas del HSA21. La técnica utilizada ha permitido identificar con alta resolución regiones pequeñas del cromosoma, entre 1,8 y 16,3 Mb, implicadas probablemente de alguna manera con el desarrollo de algunos fenotipos propios del síndrome de Down: la leucemia megacariocítica aguda, el trastorno mieloproliferativo transitorio, la enfermedad de Hirschsprung, la estenosis duodenal, el ano imperforado, la discapacidad intelectual, la enfer-



medad de Alzheimer y la cardiopatía congénita. Los autores destacan un hecho que, en los últimos años, había sido ya propuesto por otros investigadores: contra lo que se había definido, no existe en el HSA21 la “región crítica del síndrome de Down” a la que antes nos hemos referido como segmento imprescindible y suficiente para generar la mayor parte del fenotipo típico del síndrome de Down.

Para el desarrollo de las cardiopatías congénitas encuentran una región crítica de 1,77 Mb que contiene 10 genes entre los que destaca el promotor y una porción de la molécula de adhesión celular DSCAM; este gen se encuentra en la zona telomérica (más distal) del brazo largo del cromosoma (a la altura de 40,5 Mb a partir del centrómero) y se expresa abundantemente en el corazón en sus etapas del desarrollo; y en cambio, no parecen ser esenciales (aunque pueden participar) otros genes que habían sido ya propuestos, como el KCNT6, RCAN1, COL6A1/A2 y DYRK1A. En el estudio de Lyle et al (2009), la cardiopatía va asociada a la trisomía de un segmento que ocupa entre 31,5 Mb y qter. En cuanto a la discapacidad intelectual, el estudio es incapaz de implicar a una única región o segmento del HSA21. Son varias las regiones cuya triplicación va asociada a la discapacidad pero las regiones más teloméricas son las que causaron un grado más intenso de deficiencia mental, y eso es importante porque son segmentos que contienen genes que no se encuentran en el cromosoma 16 del ratón sino en el 17 y 10. Lo cual significa que la mayoría de los modelos de ratón que empleamos, que se limitan a trisomías parciales del cromosoma 16, son sólo parcialmente válidos para estudiar la discapacidad intelectual. Observan también que hay casos de discapacidad intelectual en los que no están implicados los segmentos en los que se encuentran los genes APP y DYRK1A. Estos hallazgos son confirmados también en el estudio de Lyle et al (2009): aprecian discapacidad asociada a una región entre las Mb 37,94 y 38,64 que contienen los genes KCNJ6, DSCR4 y KCNJ15, y otra región situada a 26,96 Mb del centrómero. No obstante, la observación sistemática en un modelo de ratón trisómico que sólo contiene 33 genes (Rhr) homólogos a los situados en la antigua región crítica del HSA21 demuestra la aparición de 20 de los 48 rasgos posibles propios del síndrome de Down, incluidas importantes alteraciones neurobiológicas posiblemente responsables de la discapacidad.

Podemos concluir que la trisomía de la llamada región crítica no produce todos los rasgos del síndrome de Down aunque contribuye de manera importante a muchos de ellos, y que la discapacidad intelectual puede aparecer por trisomías de segmentos diversos del HSA21, sin que los genes APP o DYRK1A sean absolutamente esenciales para su aparición.

## EL CRIBADO DEL SÍNDROME DE DOWN MEDIANTE ECOGRAFÍA Y LA AUTONOMÍA DE LA MADRE

### Trabajos revisados

- Favre R, Guige V, Weingertner A-S et al. Is the non-respect of ethical principles by health professionals during first-trimester sonographic Down syndrome screening damaging to patient autonomy? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 25-32.
- Skotko B. With new prenatal testing, will babies with Down syndrome slowly disappear? *Arch Dis Child*. (Publicado online el 15 de junio de 2009, doi:10.1136/adc.2009.166017).

El estudio de Favre et al se centra en las pruebas ecográficas del primer trimestre. Muchos estudios han demostrado el valor del cribado ecográfico durante el primer trimestre en lo que respecta al síndrome de Down. Pero no se suelen considerar ciertos problemas inherentes que derivan del momento precoz en el que se realiza el diagnóstico. Algunos de estos problemas tienen que ver con los pacientes (p. ej., posible pérdida del bebé como consecuencia de la biopsia en las vellosidades del corion, la posibilidad de que los padres seleccionen el bebé en función del sexo), mientras que otros tienen que ver con los profesionales implicados (el alto nivel de aceptación de abortos provocados para casos con malformaciones pequeñas, la presión social y médica, la presión de las compañías de seguros para asegurar la ‘normalidad’). Es así como está surgiendo un nuevo tema: hasta qué punto el consentimiento que se otorga está verdade-

ramente informado, y existe una real autonomía en las prácticas relacionadas con el cribado ecográfico del primer trimestre. Entran en juego tres principios: la competencia del profesional, el respeto por la autonomía (que se respeten las creencias y valores de las pacientes), y la justicia (igualdad de acceso de todas las pacientes a los recursos médicos).

La mayoría de las mujeres embarazadas se someten a la ecografía durante el primer trimestre como parte de su atención rutinaria prenatal, siendo el principal objetivo conocer la fecha de embarazo. En 1998 Snijders et al (1998) describieron que la medición del grosor de la translucencia nucal en las semanas 10-14 de embarazo son altamente eficaces como cribado de síndrome de Down; en los fetos cuyo grosor exceda un cierto umbral (95 percentil), la sensibilidad de este test es de alrededor del 75%, con un falso positivo del 5%; en combinación con otras pruebas que exigen extracción de sangre materna, la tasa de detección alcanza el 87%. Este descubrimiento abrió nuevas posibilidades para el examen ecográfico del primer trimestre.

Algunas mujeres, preocupadas sobre el riesgo de las técnicas invasivas (amniocentesis, biopsia coriónica), prefieren la utilización de la ecografía para evaluar el riesgo de síndrome de Down, mientras que otras prefieren usar la ecografía y los cálculos de riesgo como guía para decidir el tipo de técnica invasiva a la que se vayan a someter. Sin embargo, las mujeres no siempre son informadas sobre estos enfoques tan distintos. El uso generalizado de la ecografía, en ausencia, de un auténtico consentimiento y comprensión real por parte de las pacientes de los temas en cuestión, ha terminado en un amplio debate sobre los posibles aspectos eugenésicos de esta hiperfamiliarización con los exámenes de cribado prenatal. Esta cuestión tiene particular importancia en Francia, el único país según los autores del artículo en el que la exploración ecográfica en el primer trimestre se realiza de manera sistemática, en todo el país, su coste es sufragado totalmente por los sistemas nacionales de seguros sanitarios, y es percibida como obligatoria por las pacientes (aun cuando no todas las partes del país disponen de suficientes facilidades para conseguir igual acceso público).

Para evaluar el grado de comprensión que tienen los profesionales sanitarios implicados en el cribado ecográfico del primer trimestre acerca de los intereses éticos en juego y el impacto sobre la autonomía de sus pacientes, los autores se plantearon tres cuestiones, para determinar: (1) cuánto conocen estos profesionales sobre el cribado de síndrome de Down mediante ecografía en el primer trimestre; (2) cuál es su opinión personal sobre esta prueba de cribado; y (3) cuál es su actitud en relación con sus pacientes. Los autores se formularon dos hipótesis: (1) el conocimiento de los profesionales sanitarios afecta a la decisión que toman los pacientes; si el conocimiento es pobre afectará a la calidad de información que se transmite, y la falta de información redundará en que no se respetará su autonomía a lo largo del proceso; (2) la opinión de estos profesionales sobre la práctica del cribado puede influir fuertemente sobre los pacientes en detrimento de su autonomía.

Tras unas exhaustivas encuestas dirigidas a 460 profesionales de la sanidad y respondidas por 226 ginecólogos/obstetras, 46 médicos generales y 3 comadronas, obtuvieron los siguientes resultados:

- En conjunto, los tres principios éticos fundamentales —competencia médica, respeto hacia la autonomía y justicia— no se vieron respetados en la práctica diaria de la ecografía durante el primer trimestre.
- Menos de la mitad sabían que la prueba tiene una sensibilidad entre el 70 y el 75% para un valor de falsos positivos del 5%, en la detección del síndrome de Down. La mayoría sobreestimó el valor del cribado, el 45% no sabía identificar el período correcto para realizar esa prueba, el 20% no sabía medir la translucencia nucal, e infravaloraron el riesgo de la biopsia del corion. En tales condiciones es lógico que la información transmitida sea incorrecta.
- Sólo el 32% respetaban la autonomía de sus pacientes. El 46% estaba en favor de la prueba y deseaban respetar la autonomía pero estaban pobremente informados. El disponer de buena calidad informativa no asegura la validez del consentimiento si no va acompañado de una buena sensación de autonomía. Pero si se ofrece pobre información, la decisión de la madre se encontrará sometida a prejuicios. El 15,4% de los profesionales mostraron actitudes autoritarias y escaso conocimiento.



- No se respetó el principio de la igualdad en la salud pública por la diferencia de oportunidades. Al final, las personas mejor atendidas eran las más ricas porque podían tener mejor acceso a las pruebas al margen de la sanidad pública. Eso confirma opiniones anteriores: el diagnóstico prenatal de síndrome de Down se da menos en poblaciones menos aventajadas.
- Los profesionales que más favorecían la autonomía de sus pacientes pertenecían a aquellos que ofrecían información de mayor calidad, estaban más especializados y vivían en poblaciones grandes.



El trabajo en su conjunto muestra hasta qué punto las limitaciones biomédicas están obstaculizando la libre elección por parte de las madres. La práctica ha hecho que la ecografía se haya convertido en el test más popular y universalmente utilizado, sin que se preste la debida atención al grado de información que se ofrece y al proceso del consentimiento. Y esto ha sucedido dejando al margen el necesario debate sobre la aceptación de la discapacidad por parte de nuestra sociedad.

Cuando los padres se enfrentan con la decisión que han de tomar ante un diagnóstico prenatal, se ven presionados por realidades sociales: la falta de apoyo a las familias con hijos afectados, la actual fragilidad familiar y el escaso apoyo que los propios familiares prestan —son familias cada vez más pequeñas y más fácilmente desintegrables— y el rechazo de la sociedad a la persona con discapacidad. Son factores de la sociedad que, a la hora de la verdad, influyen y presionan sobre el modo en que se establece la relación médico-paciente. Y nos obligan a cuestionar si nuestra sociedad, más allá de la retórica convencional y políticamente correcta, ofrece reales alternativas. Se hace precisa la reflexión sobre la discapacidad y sobre las condiciones en que nuestros hijos se desenvuelven si deseamos que los padres puedan tomar una decisión auténticamente libre y responsable, y evitar los resultados perjudiciales de un test cada vez más automatizado, con todas sus consecuencias.

### ¿ESTÁN LOS MÉDICOS DE HOY FORMADOS COMPETENTEMENTE?

Es una de las preguntas que se hace Brian Skotko en su trabajo (2009), a la que responde con los siguientes datos.

En una encuesta realizada en 2004 a 2.500 decanos de facultades de Medicina, estudiantes y directores de residentes en Estados Unidos, el 81% de los estudiantes señalan que “no están recibiendo formación alguna en relación con las personas con discapacidad intelectual”, y el 58% de los decanos de las facultades afirman que esa formación no tiene prioridad alta. En un cuestionario respondido por 532 miembros del Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras en 2004, el 45% calculó su formación sobre cómo transmitir un diagnóstico prenatal como “poco adecuada o inexistente”, y sólo el 28% se sintió “bien cualificado” en el asesoramiento genético general prenatal. Una encuesta a 507

miembros realizada a miembros de esa misma asociación, cuatro años más tarde, mostró escaso progreso. Aproximadamente el 40% pensó que su formación era “inferior a la adecuada”, y sólo el 36% la consideró adecuada para asesorar a una madre embarazada cuyo cribado prenatal sugería un alto riesgo de síndrome de Down. En su conjunto, estos estudios demuestran que en la actualidad los médicos del mañana no están siendo preparados adecuadamente.

En cuanto a esta otra pregunta: **¿Incluyen los médicos de forma consciente sus propias opiniones personales?**, Skotko señala que explicar el síndrome de Down a los padres que han concebido un hijo tiene tanto de arte como de ciencia. Aunque las organizaciones científicas en todo el mundo concuerdan en que el asesoramiento ha de ser no directivo –proporcionando a los padres hechos no sesgados de modo que puedan tomar sus decisiones bien informados en el contexto de sus propios valores y creencias– ¿lo llevan a la práctica los médicos honradamente? El único estudio que se conoce hasta la fecha, examinó a 499 médicos y 1084 genetistas en Estados Unidos, encargados de presentar a los matrimonios el diagnóstico prenatal de síndrome de Down. En una encuesta anónima, el 63% de los médicos y el 86% de los genetistas afirmaban que trataban de cumplir con un asesoramiento que no fuera directivo. En contraste, el 13% de médicos y el 13% de genetistas admitían que exageraban los aspectos negativos del síndrome de Down con la esperanza de que los padres decidieran abortar. Además, el 10% de los médicos y el 2% de los genetistas “urgían” de forma activa a las madres a hacerlo. En el otro lado, el 10% de los médicos y el 2% de los genetistas indicaban que exageraban los aspectos positivos del síndrome de Down con la esperanza de que las mujeres mantuvieran el embarazo. Otro 4% de médicos decían que “urgían” activamente a las madres a que lo mantuvieran.

## REPERCUSIÓN DE LA TRISOMÍA 21 EN EL CEREBRO HUMANO

Nota previa. De las múltiples anomalías orgánicas que se derivan de la presencia de la trisomía 21, la que concita más interés es la que atañe al cerebro. Por dos razones. La primera porque, en mayor o menor grado, todos los individuos con síndrome de Down la presentan. La segunda, porque esa alteración es la base de la discapacidad intelectual, y aunque este problema no es el más grave en términos de mortalidad (como pueden serlo una cardiopatía grave, una leucemia o una grave infección respiratoria, problemas que contribuyen a la mayor mortalidad de las personas con síndrome de Down en los primeros años), la discapacidad intelectual va a condicionar seriamente la trayectoria vital de la persona. La sociedad no discrimina a un cardiópata, pero sigue haciéndolo a una persona con discapacidad mental, incluso eliminándolo antes de que pueda nacer. La discapacidad intelectual en el síndrome de Down es el resultado de un conjunto de anomalías cerebrales que afectan tanto a la dimensión cognitiva como a la adaptativa y a la conductual. Todo ello es lo que conforma el fenotipo que denominamos “fenotipo conductual” que se expresa en cada individuo de una forma altamente variable cualitativa y cuantitativamente. Es decir, sin duda hay manifestaciones externas comunes a todas, o casi todas, las personas con síndrome de Down; pero, por una parte, la intensidad con que aparece cada una varía mucho de un individuo a otro, y por otra, no todas aparecen en todos sino que pueden hacerlo de forma aleatoria. A todo ello se suman otros dos elementos de extraordinaria importancia: a) el funcionamiento del cerebro en sus diversas dimensiones se ve fuertemente afectado tanto por los factores genéticos como por los ambientales; b) la conducta, que forma parte del fenotipo, influye notablemente a su vez sobre el desarrollo cognitivo que tiene lugar a través de la intervención y el aprendizaje.

La revisión que Mara Dierssen, Yann Herault y Xavier Estivill publican en la revista internacional *Physiological Reviews* (Aneuploidy: from a physiological mechanism of variance to Down syndrome. *Physiol Rev* 2009; 80: 887-920) es el análisis más completo ofrecido en los últimos 10 años sobre la repercusión de la trisomía 21 en el desarrollo del cerebro y la consiguiente discapacidad intelectual. Combina un alto conocimiento de la genética y de la neurobiología. Es imposible resumir todo el contenido (el artículo original en inglés tiene 32 apretadas páginas), pero en su primera parte exponemos aspectos esenciales de la revisión, y en la segunda incluiremos la traducción íntegra al español de uno de sus epígrafes en razón de su importancia.



---

## PERFIL NEUROCOGNITIVO

Antes de nada es preciso definir lo que actualmente se entiende por **aneuploidía**. Inicialmente se refería a la existencia de un número anómalo de cromosomas (de más o de menos). Conforme se ha avanzado en la identificación y anotación del contenido de los cromosomas y las repercusiones patológicas que aparecen cuando cambia la estructura de una parte del cromosoma, por pequeño que sea el cambio, se ha ampliado el significado de la aneuploidía que consiste en la presencia de un número anormal de copias de una región del genoma, desde un microsegmento del cromosoma a un cromosoma completo. Ello provoca una enfermedad genética en la especie humana, en la que aparecen patrones anómalos en la expresión de los genes, unas veces por defecto y otras por exceso.

El cerebro es la estructura más sensible a los cambios en la dosis de genes. Lo es en situaciones de aneuploidías que comprenden cambios en muy pocos genes; cuánto más será en la trisomía 21 en donde hay un cromosoma completo extra, con más de 400 genes potencialmente implicados. La susceptibilidad del cerebro a los cambios en la dosis génica depende probablemente de su extraordinario grado de diversidad celular, asimetrías anatómicas (lateralidad) y el alto grado de especialización en microdominios regionales, conexiones interregionales, plasticidad estructural y funcional, y exquisita sensibilidad para responder a cambios ambientales. Genes, estructura cerebral y conducta están fuertemente relacionados. Habilidades como son el lenguaje, la conciencia, el uso de objetos, el pensamiento simbólico, el aprendizaje cultural y la autoconciencia dependen en alto grado de la interacción entre diversos factores genéticos y ambientales en sus dimensiones espacio-temporales, lo que da origen a diferencias individuales en la organización y función del cerebro. Todo ello supone una extraordinaria y compleja organización celular, dirigida por cientos o miles de genes cuyos productos intervienen de manera complejísima tanto en el desarrollo como en el funcionamiento del sistema nervioso. Sin duda, el área más implicada, fruto del último proceso evolutivo, es la corteza cerebral humana en cuyo funcionamiento intervienen los genes más recientemente evolucionados. La corteza cerebral contiene una enorme variedad de tipos celulares, cada uno de ellos con morfología, conexiones, fisiología y función propias.

El hecho de que no se vean afectadas en el mismo grado todas las habilidades mentales y conductuales que conforman el fenotipo conductual propio del síndrome de Down en todas las personas que lo tienen, sugiere que, o bien el impacto de la aneuploidía (la trisomía) sobre las estructuras cerebrales es diferente entre las distintas personas, o bien que las consecuencias funcionales de cambios estructurales relativamente homogéneos no afectan de igual modo a todos los individuos. Si a ello añadimos las dificultades que se pueden generar por los problemas de conducta, se comprende la complejidad final del fenotipo conductual de las personas con síndrome de Down. El perfil neuropsicológico en el síndrome de Down no es homogéneo sino que determinadas habilidades se conservan mejor que otras. Muestran mayores problemas en algunos aspectos de la función motora (hipotonía, laxitud ligamentosa, que nos les impide a muchos participar muy activamente en el deporte y la competición), el lenguaje (especialmente en su componente expresivo, morfosintáctico, más que en el receptivo), en la memoria a corto plazo (en mayor grado la verbal o auditiva que la visual), en la memoria a largo plazo (especialmente la explícita o semántica más que la implícita).

Cada vez vamos constatando mejor que el fenotipo conductual no es idéntico para cada discapacidad intelectual sino que depende de la naturaleza de cada síndrome. Decir, por tanto, que una persona tiene un coeficiente intelectual de 60 no sirve para definir su discapacidad intelectual, porque ese mismo CI va a exigir aproximaciones y formas de intervención distintas –cognitivas, adaptativas, conductuales– según se trate de una persona con autismo, síndrome de Down, síndrome de Williams, etc.

---

## TOPOLOGÍA CEREBRAL

Existe una íntima relación entre los dominios o áreas que conforman el conocimiento humano y la arquitectura funcional del cerebro; por este motivo, presumimos que los perfiles neuropsi-

cológicos que observamos en las personas con síndrome de Down son consecuencia de la alteración de las estructuras cerebrales, originadas a su vez por la anomalía genética. Tanto los estudios *in vivo* de resonancia magnética como los estudios *post mortem* indican la existencia de una reducción de intensidad variable en el peso cerebral total, y reducciones en el tamaño del cerebelo, lóbulos frontal y temporal e hipocampo, braquicefalia, menor volumen en las áreas frontal y temporal (que incluye el uncus, la amígdala y el hipocampo). Las estructuras subcorticales, en cambio, se encuentran más preservadas; es como si hubiera una disociación en el desarrollo entre las regiones corticales y las subcorticales. El artículo de Dierssen et al se centra en tres estructuras: el hipocampo y su relación con la memoria declarativa o semántica, la corteza cerebral y su relación con la función ejecutiva, la organización visoespacial y la memoria operativa y el lenguaje, y el cerebelo y su relación con funciones cognitivas y lingüísticas.

## HIPOCAMPO

El hipocampo está conformado por diversas regiones y organizaciones de redes neuronales que reflejan una compleja diferenciación en la expresión de los genes. Los estudios de neuroimagen muestran anomalías neuroanatómicas. Entre ellas destaca la reducción de su volumen, debido probablemente a la menor densidad tanto de neuronas como de sus ramificaciones dendríticas que no sólo son más escasas sino también más cortas y poseen menos espinas. Entre las funciones del hipocampo destaca su papel en el aprendizaje y en el recuerdo y evocación de datos y acontecimientos: la memoria declarativa. En las personas con síndrome de Down se aprecian, en grado diverso, problemas en la formación de diversas formas de memoria; por ejemplo, algunas (no todas) formas de memoria visoespacial y aprendizaje contextual que dependen de la función hipocámpica, memoria episódica que afecta especialmente a su codificación y evocación. Es clara también su menor capacidad para el almacenamiento de memorias explícitas a largo plazo y para el llamado “recuerdo diferido”. Una vez procesada la información en el hipocampo, es transferida a áreas de asociación neocorticales para su procesamiento y almacenamiento permanentes. Pese a lo dicho, es notoria en muchas personas adultas con síndrome de Down su capacidad para retener y evocar firmemente la información que ha conseguido ser bien procesada y almacenada; sin duda, en estos casos juegan un papel importante otras dimensiones del aprendizaje y la conducta como son la atención y la motivación.

## CORTEZA CEREBRAL

La trisomía del HSA21 afecta de manera especial la integridad de varias áreas del neocórtex cerebral, lo que se traduce en menor densidad neuronal, en especial de las neuronas granulares de pequeño tamaño, y de las ramificaciones dendríticas en especial de las neuronas piramidales. En la corteza prefrontal tienen su máxima expresión la llamada **memoria operacional** o a corto plazo y la **función ejecutiva**, cuya importancia es indudable a la hora de recibir y responder a la información inmediatamente recibida, así como de planificar, relacionar con facilidad, juzgar, razonar, calcular y elaborar pensamiento abstracto. Determinados aspectos de esta función ejecutiva están disminuidos en el síndrome de Down. El componente verbal-auditivo suele estar afectado en mayor grado que el visual; pero aun dentro de la habilidad visual, algunos individuos con síndrome de Down tienen problemas para situarse ante una figura compleja —dibujos, planos— y reproducirla, especialmente cuando se retira el modelo. Al parecer, el procesamiento espacial depende en mayor grado de la corteza parietal en su porción más dorsal, mientras que el procesamiento de objetos y caras depende más de la porción ventral de la corteza prefrontal; sería el primero de ellos el que se ve más afectado en el síndrome de Down. Reproducen bien, en cambio, un trayecto seguido gracias a su capacidad para retener y ubicar la información visual.

Otra importante función de la corteza cerebral es el lenguaje cuyo funcionamiento en el síndrome de Down suele ser inferior al que se aprecia en otras formas discapacidad intelectual, para una misma edad mental. Ciertamente, es muy frecuente que los individuos con síndrome de Down tengan un nivel de lenguaje inferior al de su edad mental, pero es preciso distinguir

entre los diversos componentes del lenguaje: el receptivo es adquirido antes y está mejor desarrollado en los niños pequeños con síndrome de Down que el lenguaje expresivo, de modo que pueden señalar con el dedo el objeto que se les nombra. Y dentro del expresivo, se aprecian más problemas en la elaboración y construcción morfosintáctica que en la adquisición de vocabulario. Junto a ello, muestran dificultades, a veces severas, en la inteligibilidad y en la fluidez de la expresión. Una alteración que abarca tantos componentes del lenguaje, desde su aprendizaje que se retrasa de manera muy marcada hasta su expresión cuyas dificultades se prolongan hasta la edad adulta, nos hace pensar que deben existir alteraciones en la corteza cerebral que afectan de forma difusa a áreas estrechamente relacionadas con el lenguaje. Un primer fallo puede estar en la habilidad para descodificar las palabras: aunque reconozcan una palabra en su conjunto (y de hecho señalen el objeto que la designa) no descodifican bien sus fonemas. Posiblemente se deba a la afectación conjunta de áreas relacionadas con la memoria auditivo-verbal a corto plazo y con la corteza de la circunvolución temporal superior, implicada en el proceso de descodificación. Curiosamente, si la palabra es leída en lugar de oída, la descodificación mejora y reproducen mejor los fonemas, lo que confirma la superioridad de la memoria visual a corto plazo sobre la memoria auditiva. Esa dificultad de procesamiento verbal en las edades más tempranas del niño con síndrome de Down repercute muy seriamente en los procesos posteriores de adquisición del lenguaje; a ello contribuyen las alteraciones observadas en el planum temporale y en el cerebelo.

---

## CEREBELO

Su tamaño está reducido. Inicialmente se le adjudicó su responsabilidad en la hipotonía muscular y en la más lenta adquisición del equilibrio postural. En la actualidad se discute su papel en ciertos problemas de adquisición cognitiva y del lenguaje, incluida la disartria.

---

## GENÉTICA Y AMBIENTE EN LA FORMACIÓN DEL CEREBRO DE UNA PERSONA CON SÍNDROME DE DOWN

Nota previa: A continuación publicamos la traducción íntegra de este epígrafe.

El síndrome de Down es un trastorno del desarrollo que combina los efectos genéticos sobre las diversas células, estructuras y funciones a lo largo del desarrollo y de la vida adulta. En lo que respecta al sistema nervioso central, su desarrollo normal depende de mecanismos complejos y dinámicos que tienen lugar durante la gestación, en los que se combinan componentes múltiples tanto espaciales como temporales. Los trastornos del neurodesarrollo se originan durante la vida fetal a partir de factores genéticos, así como de factores intrauterinos y extrauterinos que afectan al ambiente fetomaterno; pero estos últimos pueden, a su vez, afectar al resultado final derivado de los trastornos de origen genético. El neurodesarrollo fetal depende de los programas genéticos presentes en las células, de las trayectorias del desarrollo, de la plasticidad de las sinapsis interneuronales y de la maduración neuronal; todos ellos son modificables de forma variable por factores como son el estrés, la exposición a fármacos teratógenos, a los alelos maternos de carácter teratógeno o al nacimiento prematuro. Se necesita urgentemente ampliar nuestro conocimiento sobre cómo estos factores prenatales, cuando están alterados, ocasionan un trastorno del desarrollo cuyos signos pueden no aparecer hasta bien después del nacimiento; y esto es especialmente importante en el síndrome de Down puesto que servirá para definir el mejor momento de la intervención terapéutica. La interacción entre genes y ambiente, en la etapa postnatal, también modifica el resultado final estructural y funcional, de modo que el perfil funcional observado en las personas con síndrome de Down emerge como resultado de las relaciones cruzadas de los dominios propios de los factores genéticos y los ambientales. Además, durante los primeros años, los aspectos más pri-



marios (cognitivos, socio-emocionales) del fenotipo conductual del síndrome de Down interactúan con un perfil general de retrasos en el desarrollo del pensamiento instrumental, en interacción con aspectos relativamente fuertes o positivos de su funcionamiento socio-emocional.

El cerebro es una estructura extraordinariamente compleja en la que sus diversas partes cumplen diferentes funciones, y se forman a partir de distintas poblaciones celulares a lo largo de los diferentes periodos temporales del desarrollo. La coordinación de la neurogénesis, el crecimiento y el desarrollo de cada componente cerebral está controlado por patrones de expresión génica localizados de forma muy precisa. Muchos de los déficit primarios pueden producir efectos en cascada hasta alcanzar rasgos fenotípicos clínicamente observables. Los cerebros de las personas con síndrome de Down presentan rasgos específicos que pueden depender de alteraciones morfogénicas, pero también pueden deberse a una disminución en su potencial de remodelado y a una alteración en la plasticidad neuronal. Entre las primeras observamos heterotopias neuronales, anomalías en la migración y diferenciación neuronales, reducción en la densidad neuronal que afecta sobre todo a algunos tipos de células como son las granulares de la corteza cerebral, y anomalías de las dendritas que afectan a las neuronas piramidales. Por tanto, un primer paso en la investigación sobre el síndrome de Down ha de ser el separar los efectos del desarrollo de las perturbaciones funcionales que se observan en el cerebro adulto,



ya que la alteración de las funciones del adulto puede ser consecuencia de un error del desarrollo causado por la trisomía, o de los efectos funcionales debidos a la sobreexpresión de los genes en trisomía.

Obviamente, los aspectos que atañen al desarrollo son muy importantes para definir la parte más sustancial de las consecuencias funcionales derivadas del desequilibrio génico en el síndrome de Down a nivel cognitivo. Los individuos con síndrome de Down muestran un amplio espectro de disfunciones en todas las áreas del desarrollo psicomotor. Además de los problemas del desarrollo que se observan en las primeras etapas de la infancia, el coeficiente intelectual disminuye en la primera década de la vida; es decir, siguen aprendiendo pero lo hacen a una menor velocidad y en un grado menor que el resto de la población, lo que indica que está comprometida la maduración del sistema nervioso central que depende de la actividad. Los niños con síndrome de Down muestran un desarrollo asincrónico en áreas funcionales, diferente del que se aprecia en el resto de la población, ya que evolucionan con un fondo biológico completamente distinto, de modo que los trastornos orgánicos y las patologías asociados al síndrome de Down son determinantes para limitar el desarrollo. Como ejemplo, parece que los niños con síndrome de Down no siguen la misma secuencia de etapas que los demás niños en lo que respecta a ciertos dominios como son el desarrollo del lenguaje o del concepto del objeto. Esto constituye un aspecto crucial que se debe tener en cuenta al determinar las causas orgánicas (desarrollo) o funcionales a la hora de analizar la disfunción en el adulto. Por ejemplo, la deficiencia en la producción del lenguaje en relación con otras áreas del desarrollo a menudo causa trastornos sustanciales que afectan a otros dominios funcionales. Incluso, esas deficiencias en el lenguaje pueden ser origen de trastornos de conducta: el trastorno de conducta en este caso no tiene un origen orgánico sino funcional.

Además, los aspectos motivacionales que se derivan del hecho de que existan más fracasos en las experiencias de aprendizaje claramente han de ejercer su impacto sobre experiencias posteriores mediante la instauración de estrategias contraproducentes de aprendizaje, como son conductas diversas de evitación cuando se enfrentan con dificultades cognitivas. Por último, la alteración morfogenética que afecta a diversas regiones cerebrales puede ejercer un impacto convergente, de modo que las dificultades experimentadas para adquirir nuevas habilidades tendrán su impacto sobre el éxito del aprendizaje en otras áreas. Como ejemplo, la deficiencia en el recuerdo diferido está causada principalmente por funciones relacionadas con el hipocampo como son la adquisición y almacenamiento de memoria, pero se ve afectada también por funciones corticales, como son la reducción en la flexibilidad cognitiva que se manifiesta en forma de un persistente uso de viejas estrategias para resolver problemas nuevos.

El análisis del proceso del desarrollo se complica aún más al considerar los aspectos estructurales. En los fetos con síndrome de Down, pueden apreciarse diferencias de tamaño tan pronto como a la 15<sup>a</sup> semana de gestación, pero se hacen mayores después del nacimiento. La distancia frontotalámica en las imágenes ecográficas es un 5-10% menor que en los fetos normales, y más del 50% de los fetos con síndrome de Down tienen distancias frontotalámicas por debajo del percentil 10<sup>º</sup>. El síndrome de Down afecta aún más al desarrollo del cerebelo en la última parte de la gestación y después del nacimiento, reducción que en los niños con síndrome de Down alcanza hasta un 30% en relación con la población euploide. Los estudios sobre el peso de la parte infratentorial del cerebro (tronco cerebral y cerebelo) han demostrado que el crecimiento de esta región está menos restringido que el de la parte supratentorial en las semanas 15 a 38 de la gestación. Pero la única región que muestra un claro descenso de tamaño es el hipocampo (27%). Puesto que el tamaño y forma de los componentes del cerebro dependen de la producción de las diferentes células, neuronales y no neuronales, los cambios en la morfogénesis precoz de una determinada región pueden crear un cambio circunscrito del volumen que, a su vez, repercutirá en el desplazamiento de regiones afines provocando diferencias de forma tanto localizadas como globales.

Un aspecto importante al considerar el proceso del desarrollo es la proliferación de las neuronas. Como ya se ha indicado, el número de neuronas en el cerebro adulto del síndrome de Down está reducido. Esto ha recibido atención especial ya que durante muchos años, se pensó que el número de neuronas guardaba relación con la eficacia cognitiva, basándose en el hecho de que el retraso mental iba asociado frecuentemente a microcefalia.

Si bien ahora somos conscientes de que hay un amplio espectro de factores implicados en la definición de las habilidades cognitivas, la proliferación neuronal merece todavía mucha atención dado que la proliferación de células progenitoras de neuronas va a una velocidad significativamente menor en los fetos humanos con síndrome de Down y en los ratones trisómicos Ts65Dn que en los controles sanos, lo que sugiere que hay un trastorno en la proliferación de células precursoras durante las fases tempranas del desarrollo cerebral. El número de neuronas supervivientes es también menor, y es mayor la proporción de tales células que muestran fenotipo de astrocito.

Varios estudios han apuntado a un defecto en la progresión del ciclo celular como probable determinante de la alteración en la proliferación, y han destacado a algunos genes como contribuyentes posibles a la desregulación del ciclo celular y la proliferación. Por ejemplo, los fetos con síndrome de Down y los ratones Ts65Dn muestran una mayor proporción de células en la fase G2 del ciclo celular y un número menor en la fase M, lo que sugiere que el mayor tiempo transcurrido por las células proliferantes en la fase G2 puede ser la causa de la menor velocidad de proliferación. En los ratones Ts65Dn se ha descrito que hay una importante subexpresión de la ciclina B1 y de la cinasa del ciclo celular Skp2, que está implicada en la regulación de la progresión de la fase G2 a la fase M, así como del gen *Bmi1*, un gen implicado en el mantenimiento de la capacidad proliferativa de las células progenitoras. Además, se ha demostrado la sobreexpresión de genes implicados en la salida desde el estado de replicación e inducción de la diferenciación hacia la línea neuronal (*Mash1*, *NeuronD*, *Neurogenina2*) o glial (*Olig1*, *S100β*). Estas observaciones sugieren que la alteración de la neurogénesis que se inicia en las etapas tempranas del desarrollo puede estar en la base de la amplia reducción celular del síndrome de Down y en el retraso y desorganización de la emergencia de la laminación en algunas zonas de la corteza fetal. La transición de las células precursoras neuronales desde un estado de proliferación a un fenotipo completamente diferenciado representa uno de los sucesos más cruciales del programa de desarrollo del sistema nervioso central. En un tiempo relativamente corto, los neuroblastos pierden definitivamente su capacidad para reentrar en el ciclo celular, y migran hacia sus posiciones definitivas para sufrir importantes cambios morfológicos que establecen su posición en una red neuronal. En esta etapa particular del desarrollo se han propuesto algunos genes candidatos como el *Dyrk1A* codificador de cinasa, que se expresa de forma pasajera en las células neurales progenitoras durante la transición de las divisiones proliferativas a las neurogénicas, en embriones de vertebrados.

En cuanto a la fase de diferenciación neuronal, los estudios postmortem muestran que las personas con síndrome de Down inician su vida con una arquitectura neuronal aparentemente normal que degenera progresivamente. Durante el periodo de máximo crecimiento dendrítico y diferenciación (2,5 meses) no se apreciaron diferencias significativas en la diferenciación dendrítica entre casos euploides y con síndrome de Down en las neuronas piramidales de la capa IIIc de la corteza prefrontal (área prospectiva 9). Igualmente, bebés con síndrome de Down menores de 6 meses mostraron mayor ramificación dendrítica y longitud que en los demás niños. Pero el número de dendritas en los niños con síndrome de Down de más de 2 años resulta ser menor que en los demás niños, apreciándose cambios degenerativos. En la corteza visual de niños con síndrome de Down de 4 meses los parámetros dendríticos estaban también disminuidos. Diversas anomalías dendríticas se observan de forma constante en los cerebros con síndrome de Down: menor densidad y longitud sinápticas, menores zonas de contacto, reducción de espinas dendríticas, dendritas basales más cortas.





A la hora de determinar el mecanismo responsable de estas alteraciones, hay que tener en cuenta a la reorganización dinámica del citoesqueleto de actina, puesto que juega un papel destacado en cada una de las etapas de la neuritogénesis y de la plasticidad neural. Particularmente, cuando los neuroblastos se diferencian, los reordenamientos de actina dirigen la longitud y el camino a seguir por parte de los axones y dendritas en crecimiento, y contribuyen a establecer los contactos sinápticos. Por tanto, las moléculas que afectan a las propiedades estructurales o funcionales del citoesqueleto de actina se convierten en excelentes candidatos para explicar las anomalías de la arquitectura neuronal tal como se observa en el síndrome de Down. Se ha propuesto a varios genes de la región crítica del HSA21 como candidatos implicados en la plasticidad sináptica y en particular en la función dendrítica y en la movilidad y plasticidad sinápticas. Los genes *DSCR1*, *DYRK1A* o *ITSN1* pueden ser candidatos que expliquen las alteraciones estructurales y funcionales de las espinas dendríticas. Las intersectinas (*ITSN1* e *ITSN2*) son proteínas multidominio propias del andamiaje que interactúan con varias proteínas que intervienen en procesos de señalización. La intersectina controla la formación local y la ramificación de los filamentos de actina.

La cinasa *Dyrk1A* fosforila proteínas que se fijan a la actina y puede tener también un papel a la hora de conformar la interacción de la membrana de una espina dendrítica con el citoesqueleto de actina. La sobreexpresión de una forma de *Dyrk1A* deficiente en actividad cinásica atenúa el crecimiento neurítico provocado por un factor neurogénico en células inmortalizadas de hipocampo. Además, se ha demostrado en ratones que carecen de una copia del homólogo murino *Dyrk1A* (*Dyrk1A<sup>+/-</sup>*) que hay una reducción del tamaño cerebral y aparecen defectos dendríticos, lo cual apoya la idea de que esta cinasa puede jugar un papel fisiológico en la diferenciación neural, y que la desregulación de su expresión puede inhibir la neuritogénesis. En este sentido, la sobreexpresión de *Dyrk1A* (que se encuentra en el HSA21) en diversos modelos murinos de síndrome de Down guarda relación con los cambios observados en el tamaño de regiones específicas del cerebro y con alteraciones microestructurales de las dendritas.

El gen *DSCR1* es sobreexpresado en los cerebros fetales y adultos del síndrome de Down, y muchos datos experimentales concuerdan con la inhibición de la calcineurina por sobreexpresión de *DSCR1*. La calcineurina se ve implicada en la plasticidad sináptica y desempeña un papel en la transición de la memoria a corto plazo a la memoria a largo plazo, mediante la perturbación de importantes fenómenos de la transmisión interneuronal: la potenciación a largo plazo y la depresión a largo plazo. Además, la inducción dependiente de calcineurina del producto génico de *DSCR1.4* puede representar un importante mecanismo de autorregulación para el control homeostático de la señalización en células nerviosas por parte del factor nuclear de las células T activadas.

Otro ejemplo interesante de proteínas relacionadas con la sinapsis e implicadas en el síndrome de Down es la *debrina*, otra proteína que también se fija a la actina, y de la que se piensa que regula el ensamblaje y la separación de los filamentos de actina, con lo que puede modificar la forma de las espinas y de las proteínas asociadas a los sinaptosomas SNAP y SNAP25. Pues bien, en los cerebros fetales síndrome de Down estudiados postmortem, se aprecia reducción de *debrina* en la fase inicial del segundo trimestre. También la sobreexpresión de *Dyrk1A* va asociada a la alteración de la plasticidad sináptica y a déficits de aprendizaje y memoria, lo que podría modificar el funcionamiento de la vía de señalización NFAT. Por último, *Sto0ß*, una proteína fijadora de calcio que se encuentra en las células astrogiales, ejerce efectos neurotrópicos extracelulares que implican al citoesqueleto neuronal, y de este modo, su sobreexpresión en el síndrome de Down (al depender de un gen del HSA21) puede guardar relación con las anomalías del citoesqueleto observadas en el retraso mental. Los cambios en la expresión de los genes pueden ocasionar cambios en el momento justo en que se debe producir la interacción sináptica entre neuronas durante el desarrollo, lo que provocará un empobrecimiento en el funcionamiento de los circuitos neurales y en las vías de señalización no sólo en ese momento sino, consiguientemente, en etapas posteriores de la vida.

Tras el primer período del desarrollo impulsado por la acción de los genes, los circuitos neurales son constantemente modificados y adaptados por la experiencia (desarrollo epigenético) para asegurar que el control neural de la conducta sea flexible ante la realidad de un ambiente siempre cambiante. Con este objetivo, se hacen posibles los cambios morfológicos y fisiológicos en múltiples niveles, incluidos los que ocurren en células individuales. De acuerdo con los conceptos actuales, la memoria a largo plazo se basa en los cambios estructurales y funcionales que ocurren en específicas conexiones sinápticas entre las neuronas del cerebro (plasticidad específica de la sinapsis), los cuales dependen de la translación y transcripción locales de genes específicos, de forma que la estimulación de una sinapsis ocasionará la activación de segundos mensajeros intracelulares en la sinapsis así como el marcaje de la sinapsis, lo que implica el reconocimiento de específicos productos de transcripción. En el soma neuronal, los segundos mensajeros inducen la síntesis de ARN y moléculas proteicas, que se distribuyen ampliamente por las diversas regiones de las neuronas y que son insertadas selectivamente sólo en las sinapsis marcadas por la estimulación; de este modo se producen cambios a largo plazo en sus características funcionales y morfológicas que repercutirán sobre la plasticidad neural y, consiguientemente, sobre su adaptación al ambiente.

Así fue como los estudios que abordaban los efectos de la **intervención temprana** en síndrome de Down mostraron efectos positivos en ciertos dominios del desarrollo pero sin una evidencia incontrovertible sobre sus efectos a largo plazo, lo que probablemente refleja que persiste la alteración de la plasticidad estructural en las personas con síndrome de Down así como en modelos murinos de síndrome de Down. Estos datos refuerzan el creciente reconocimiento de la importancia que tiene el contexto en que el niño se desarrolla, algo que ya está teniendo consecuencias sobre la difusión de un enfoque contextualizado que contempla el desarrollo del niño, especialmente en relación con el impacto de la intervención temprana sobre las familias y sus objetivos a largo plazo.