

FUNDACIÓN SÍNDROME DE DOWN DE CANTABRIA
XXI Curso Básico sobre Síndrome de Down
Santander, 11 y 12 de noviembre de 2011

El síndrome de Down: **Las bases genéticas y neurobiológicas**

Jesús Flórez

Catedrático de Farmacología

Asesor científico, FSDC

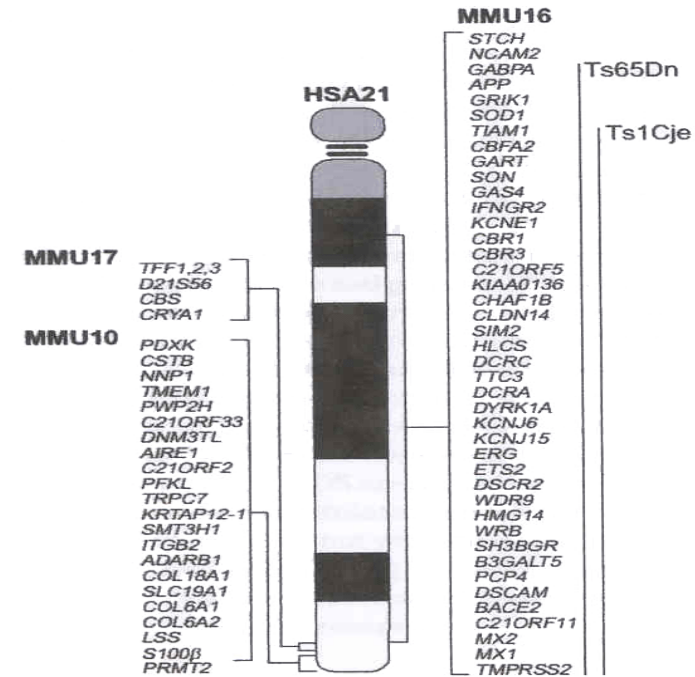
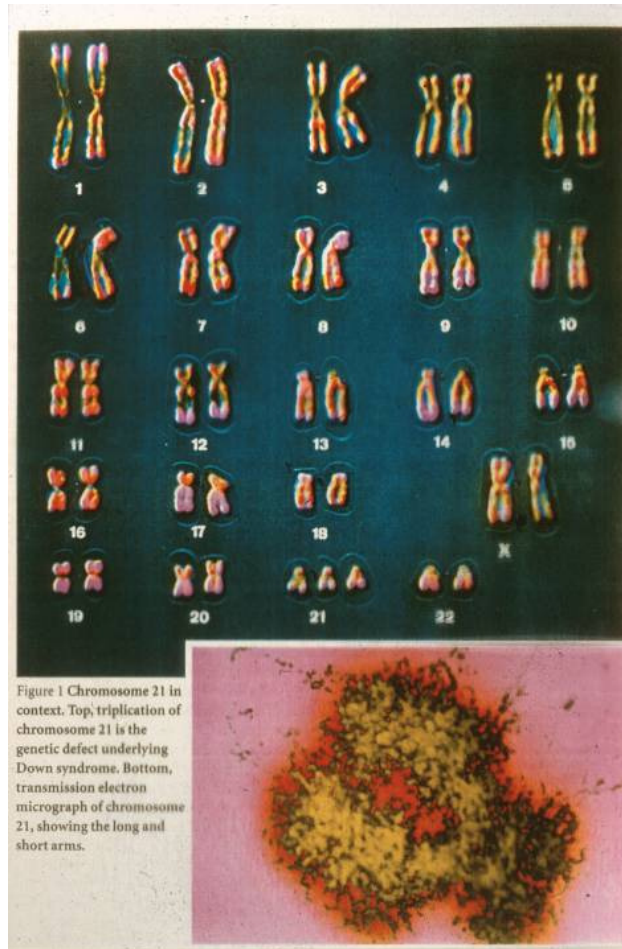
Director Canal Down21, www.down21.org

Santander

Síndrome de Down

- Es la manifestación de una trisomía: presencia de tres copias del cromosoma humano 21, total o parcial.
- El cromosoma 21 contiene ~300 genes.
- Presencia de 3 copias de cada gen, en lugar de 2 → sobreexpresión de genes dosis-sensibles
- Gran parte de los genes expresan proteínas.
- La sobreexpresión de genes se manifiesta en exceso de su actividad → desequilibrio en el producto final.

Cariotipo del síndrome de Down y cromosoma 21

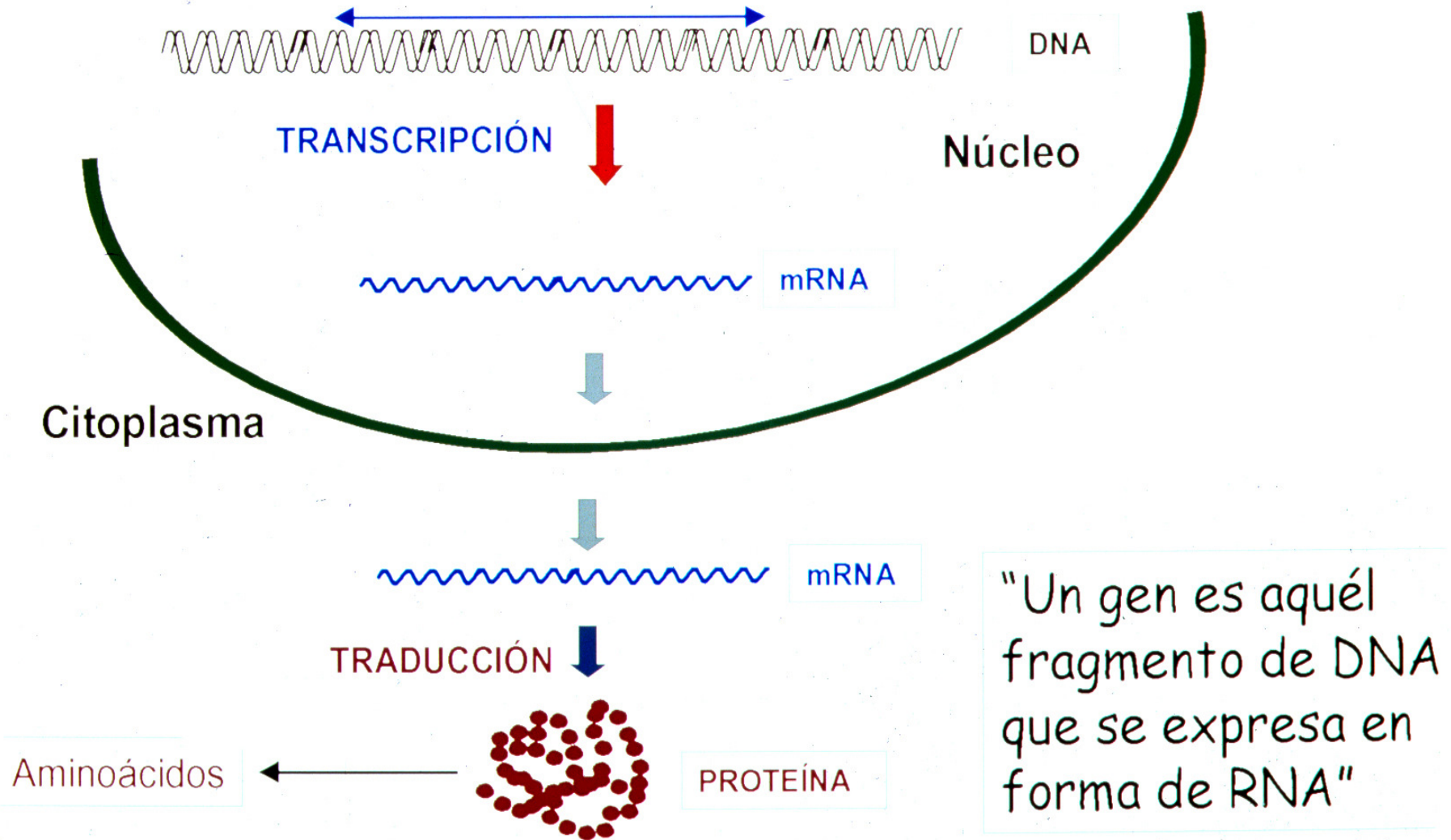


Algunos de los genes presentes en el cromosoma 21 humano, y sus correspondencias en cromosomas del ratón

Síndrome de Down

- Es la manifestación de una **trisomía**: presencia de tres copias del cromosoma humano 21, total o parcial.
- El cromosoma 21 contiene ~300 genes.
- Presencia de 3 copias de cada gen, en lugar de 2 → **sobreexpresión de genes dosis-sensibles**
- Gran parte de los genes expresan **proteínas**.
- La sobreexpresión de genes se manifiesta en exceso de su actividad → **desequilibrio** en el producto final.

El flujo de la información genética



Síndrome de Down

- Es la manifestación de una **trisomía**: presencia de tres copias del cromosoma humano 21, total o parcial.
- El cromosoma 21 contiene ~300 genes.
- Presencia de 3 copias de cada gen, en lugar de 2 → **sobreexpresión de genes dosis-sensibles**
- Gran parte de los genes expresan **proteínas**.
- La sobreexpresión de genes se manifiesta en exceso de su actividad → **desequilibrio** en el producto final.

GENES DEL CROMOSOMA 21

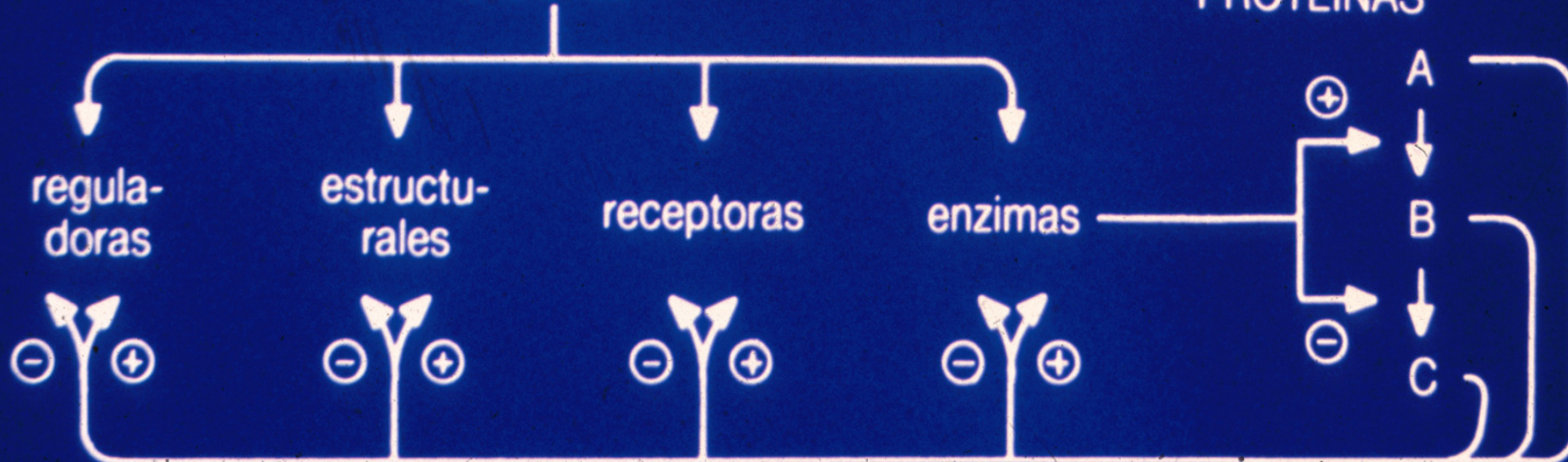
GENES DE OTROS CROMOSOMAS



Regulan la actividad de otros genes

Dirigen la producción de PROTEINAS: Moléculas con funciones

Dirigen la producción de PROTEINAS



Consecuencias del desequilibrio

- El desequilibrio origina dificultades en el desarrollo y función de diversos órganos, aparatos y sistemas:
 - cerebro
 - corazón
 - esqueleto craneofacial
 - aparato osteo-articular
 - órganos sensoriales
 - sangre
 - aparato digestivo, etc.

Consecuencias del desequilibrio

- Enorme variabilidad en la manifestación de todas estas consecuencias, entre un individuo y otro.
- Enorme variabilidad en la intensidad con que estas consecuencias se expresan.
- No hay relación entre unas y otras: ni en su aparición, ni en la intensidad con que se manifiestan.
- El desequilibrio perdura toda la vida. Pero muchas de sus consecuencias son tratables de forma total o parcial.

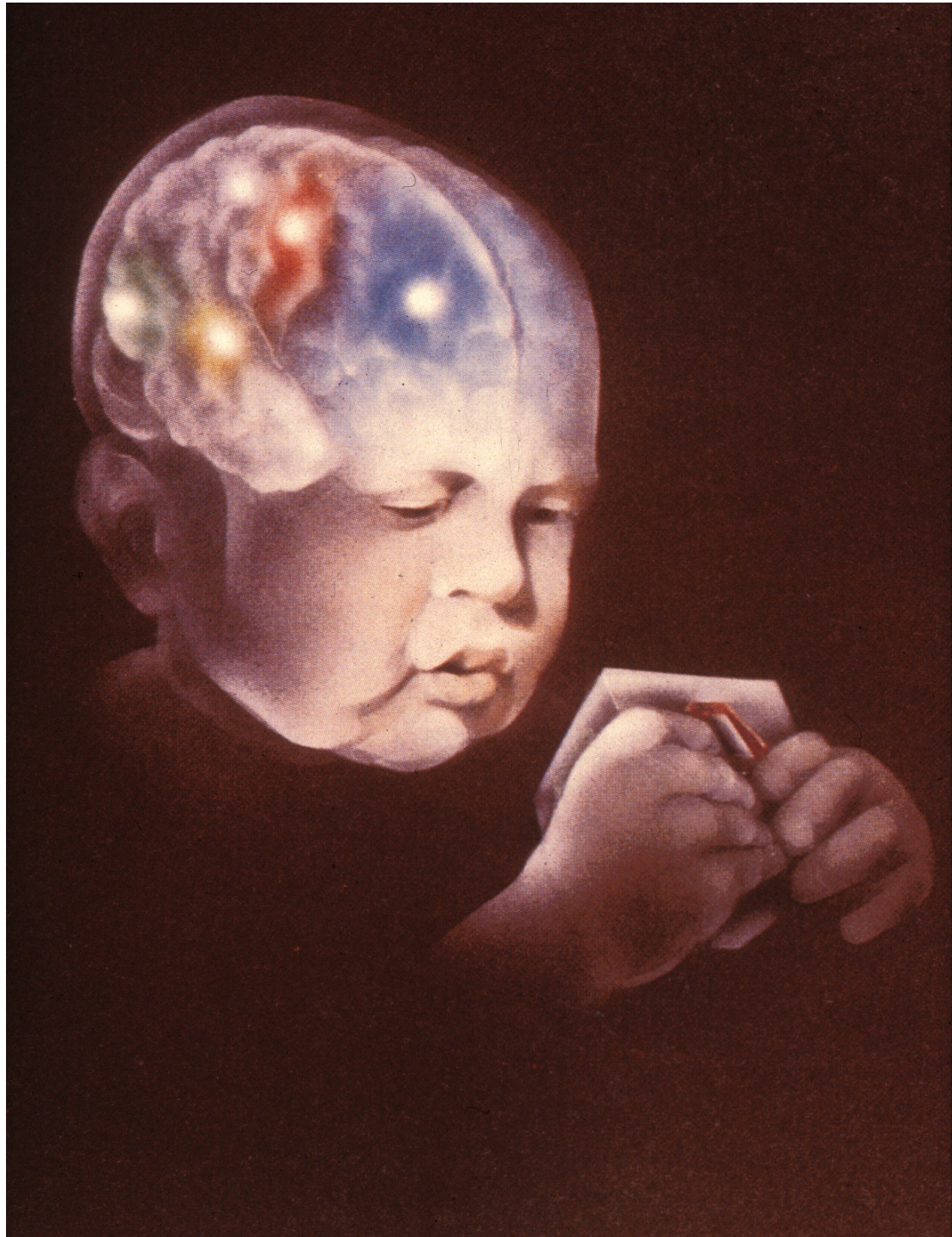


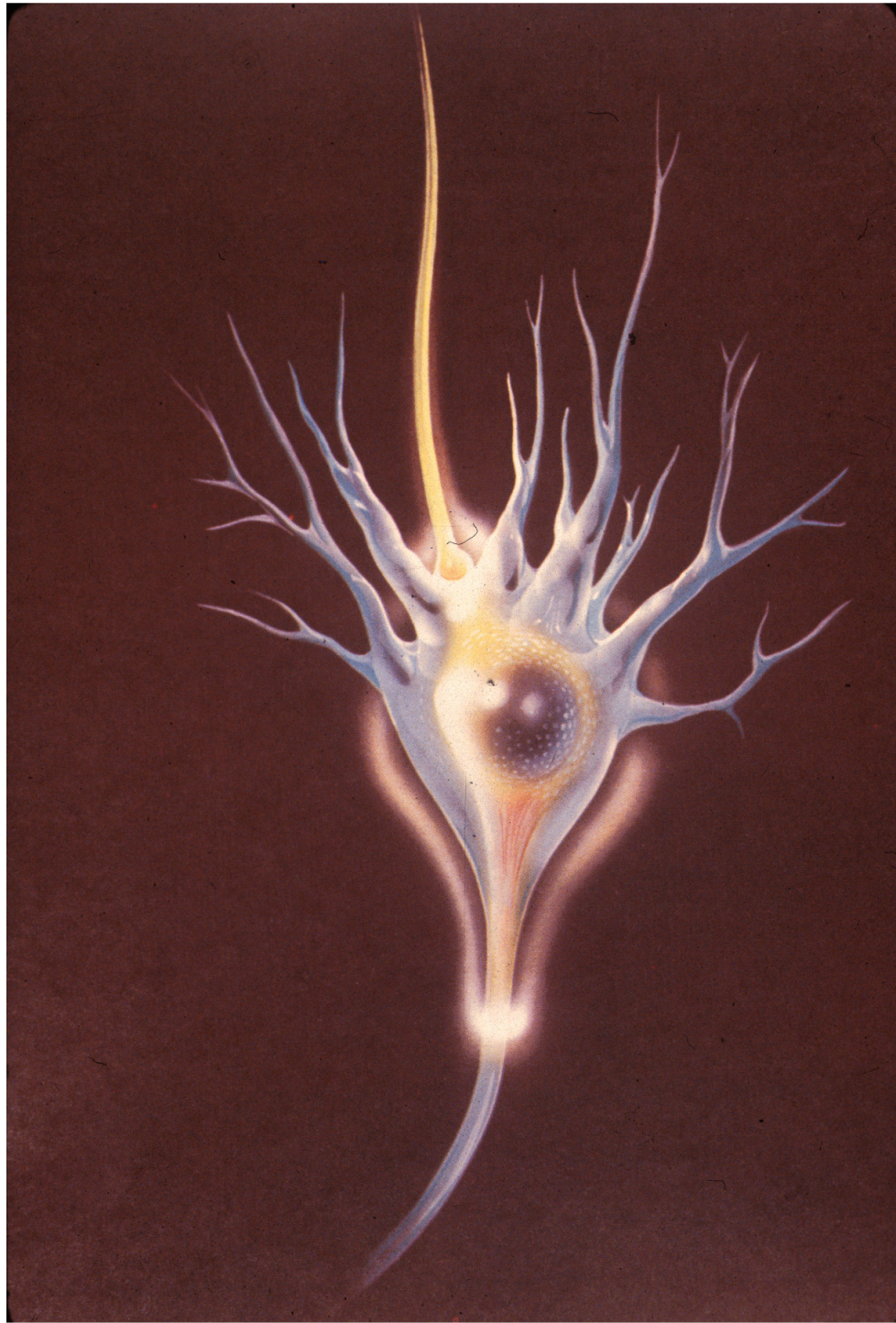
Un ciudadano corriente con síndrome de Down

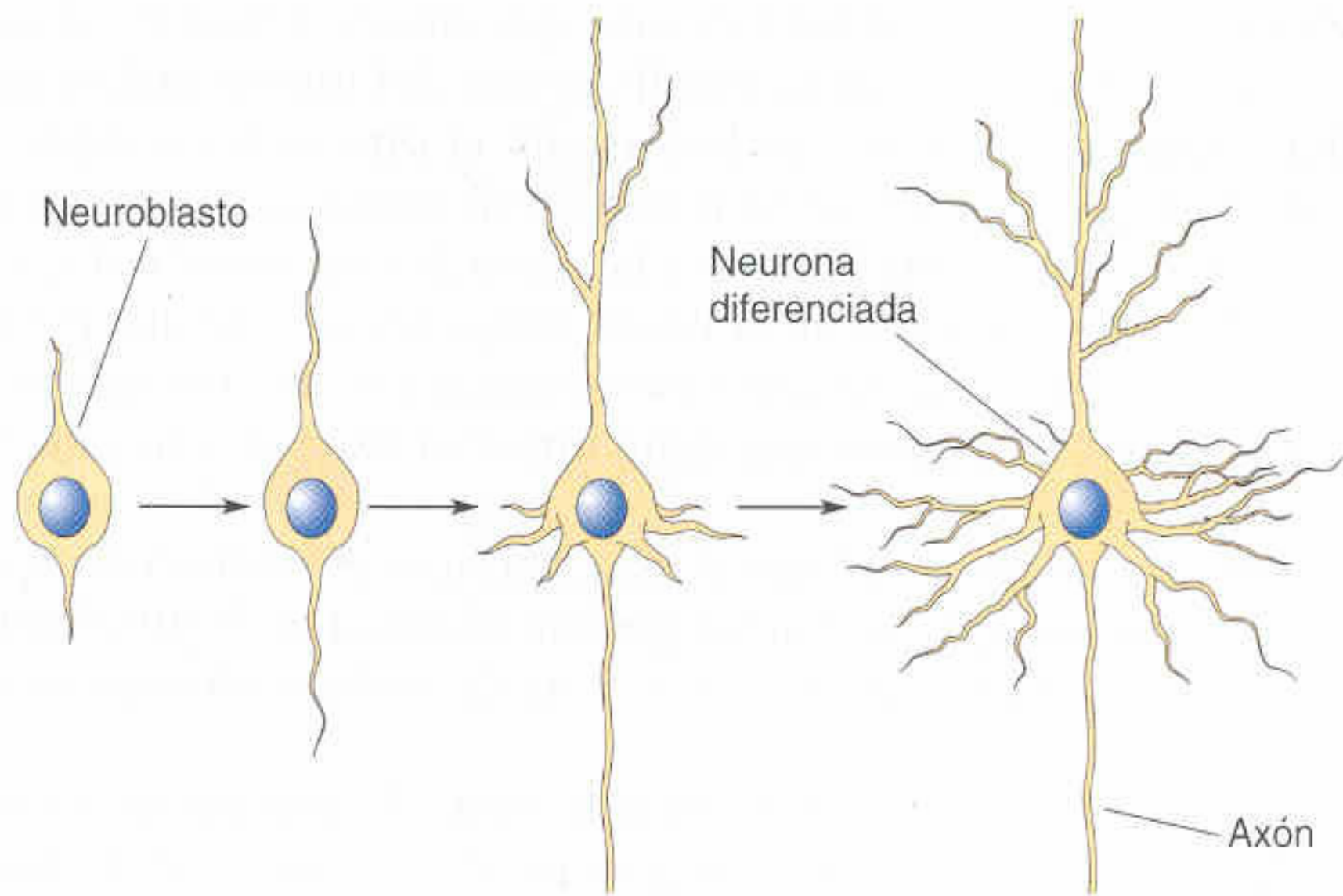
- Tiene buenas capacidades perceptivas y manipulativas
- Lee y escribe con soltura
- Usa el ordenador
- Tiene autonomía personal (aseo, familia, escuela, trabajo, relaciones sociales, calle, etc.)
- Conversa, dialoga, interviene
- Conoce el medio, tiempo y entorno
- Desarrolla sus actividades favoritas
- Hace deporte acorde con su capacidad física
- Tiene conciencia y apreciación de los valores

Nuestras principales preocupaciones ante el síndrome de Down

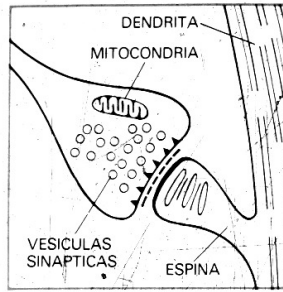
- ¿Por qué en el síndrome de Down hay siempre **discapacidad intelectual**?
- ¿Por qué hay tantas diferencias en su manifestación?
- ¿Qué ocurre en el cerebro?
- ¿Cómo se expresan los problemas?
- ¿Cómo se pueden superar?
- ¿Hay “medicinas” en el presente? ¿Las habrá en el futuro?



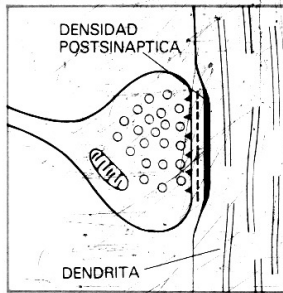




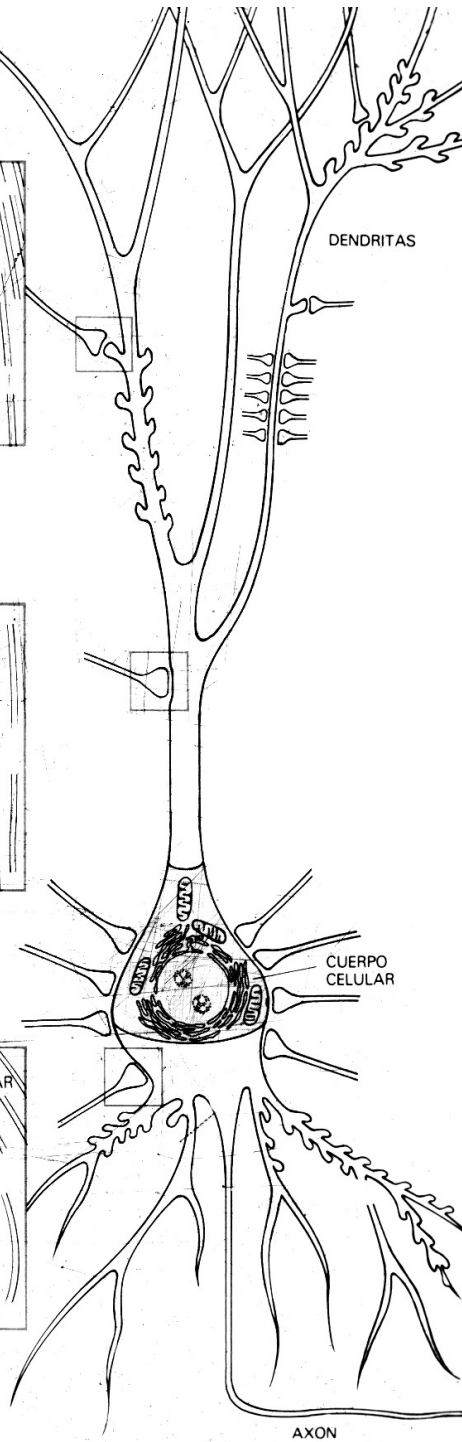
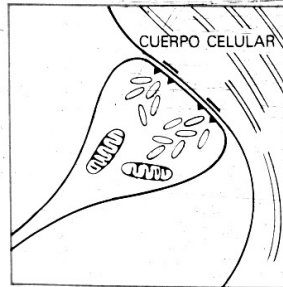
SINAPSIS CON UNA ESPINA



SINAPSIS EXCITADORA

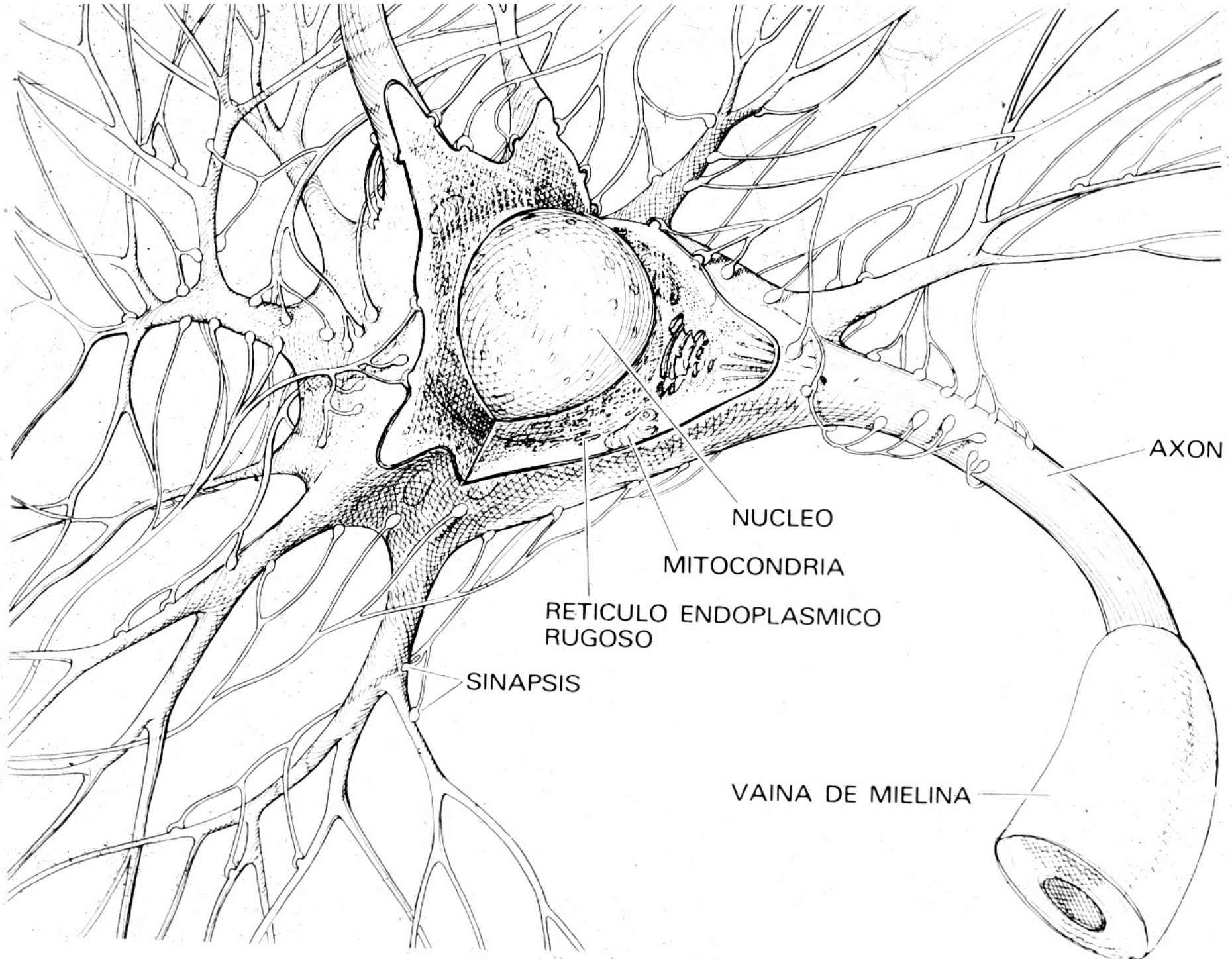


SINAPSIS INHIBIDORA









AXON

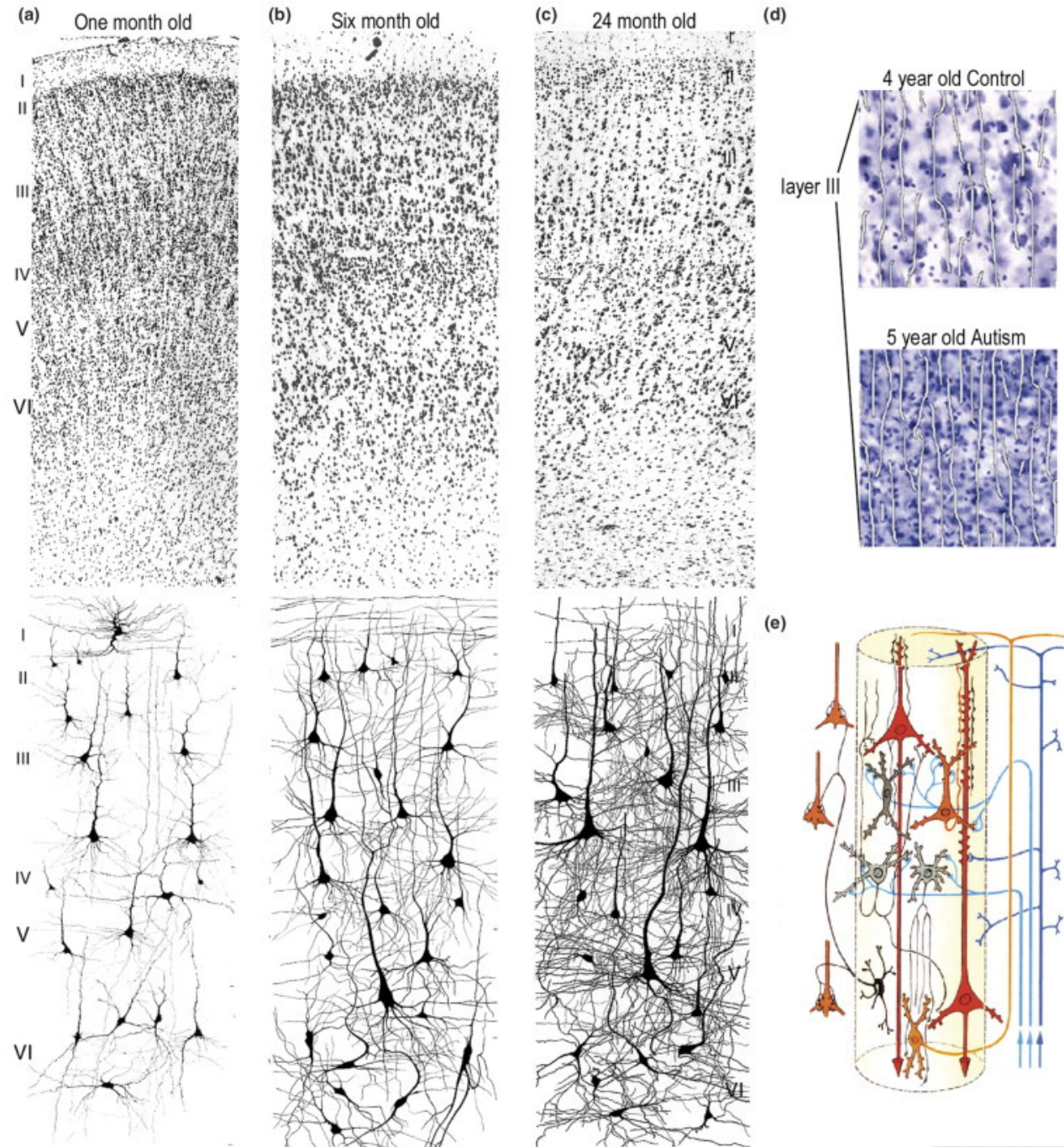
NUCLEO

MITOCONDRIA

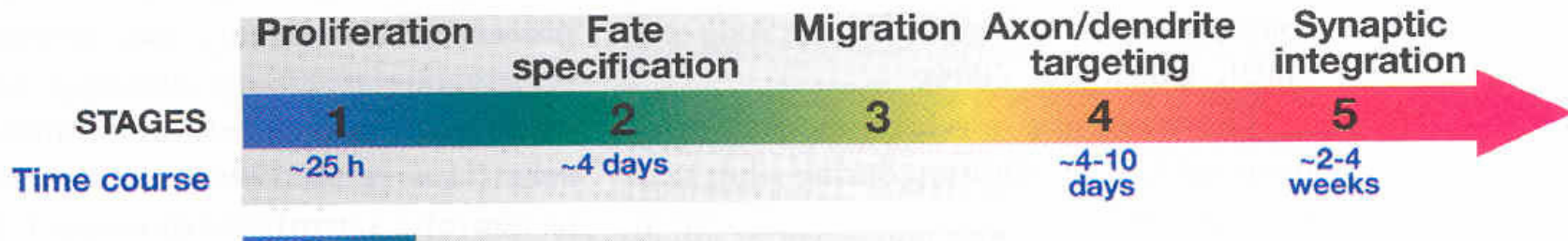
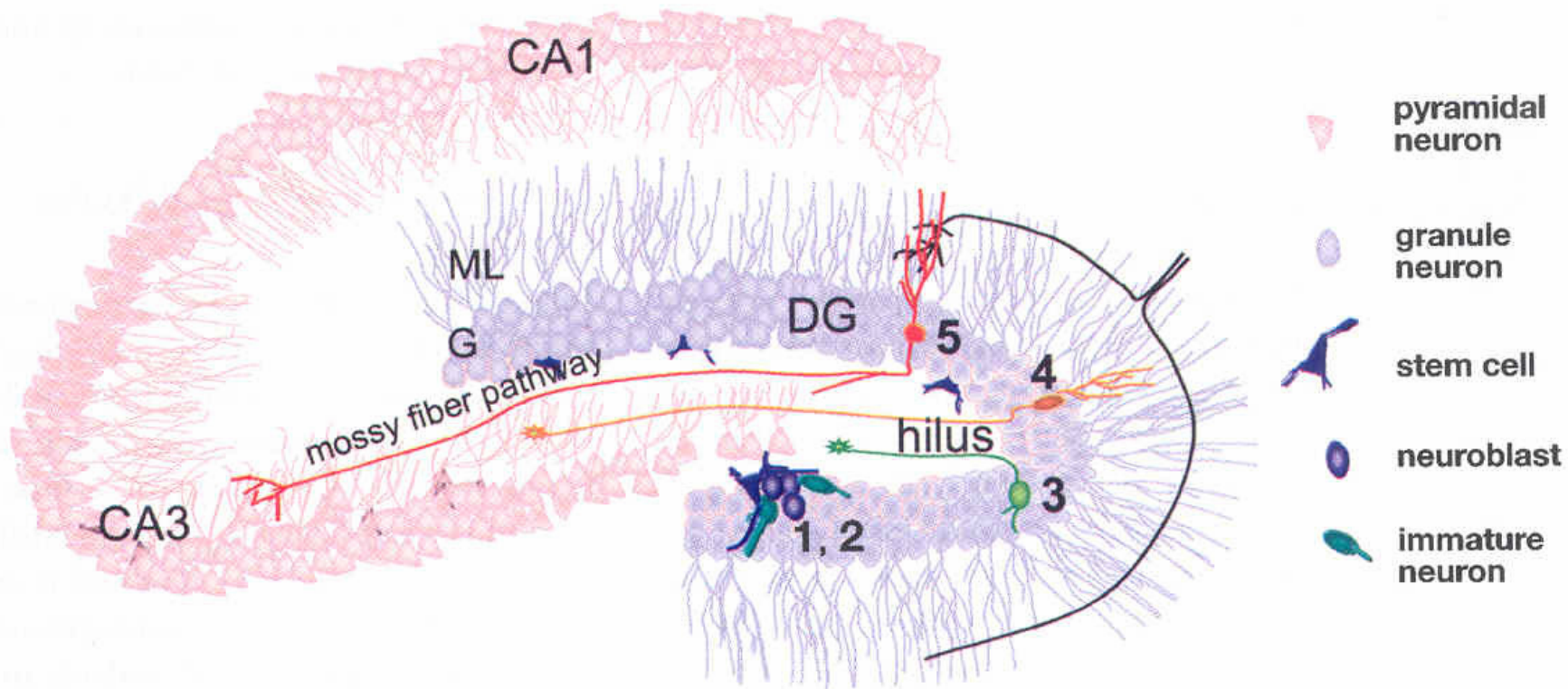
RETICULO ENDOPLASMICO RUGOSO

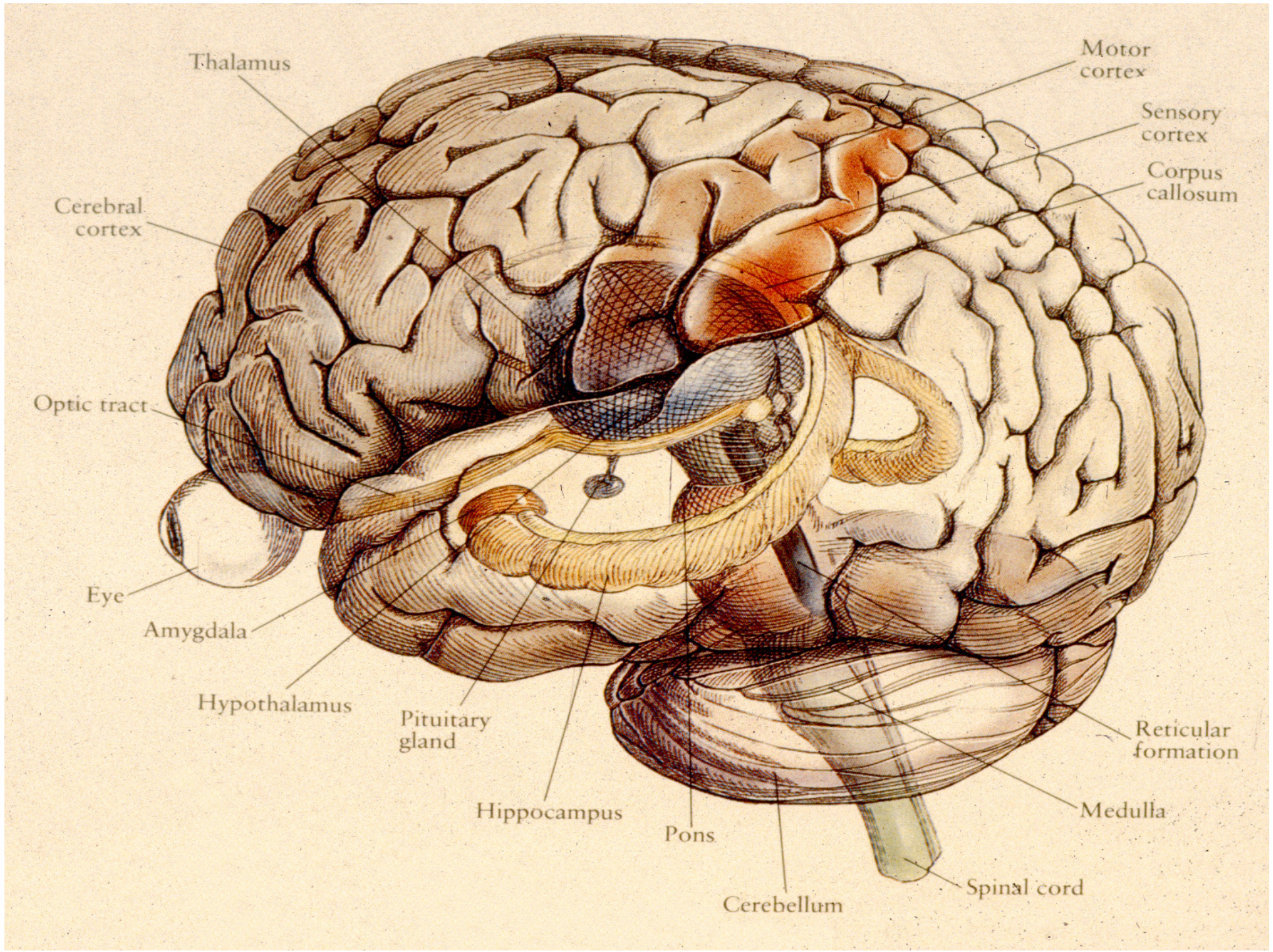
SINAPSIS

VAINA DE MIELINA



Amaral et al., 2008





Thalamus

Motor cortex

Sensory cortex

Cerebral cortex

Corpus callosum

Optic tract

Eye

Amygdala

Hypothalamus

Pituitary gland

Hippocampus

Pons

Cerebellum

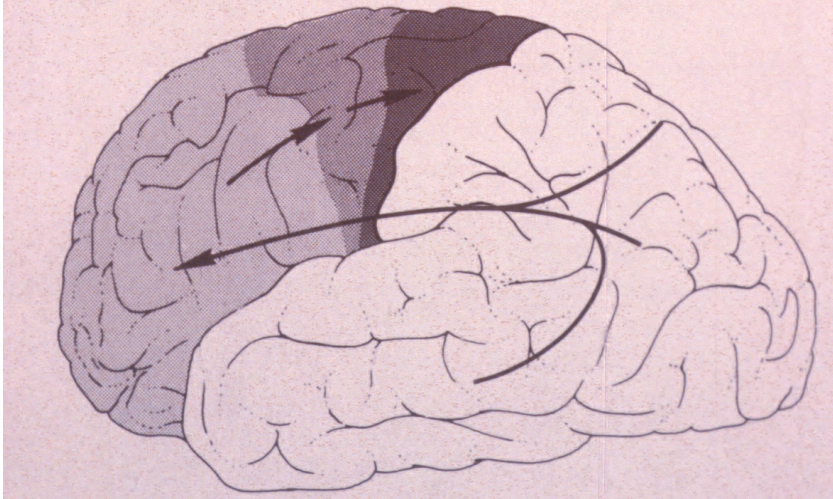
Reticular formation

Medulla

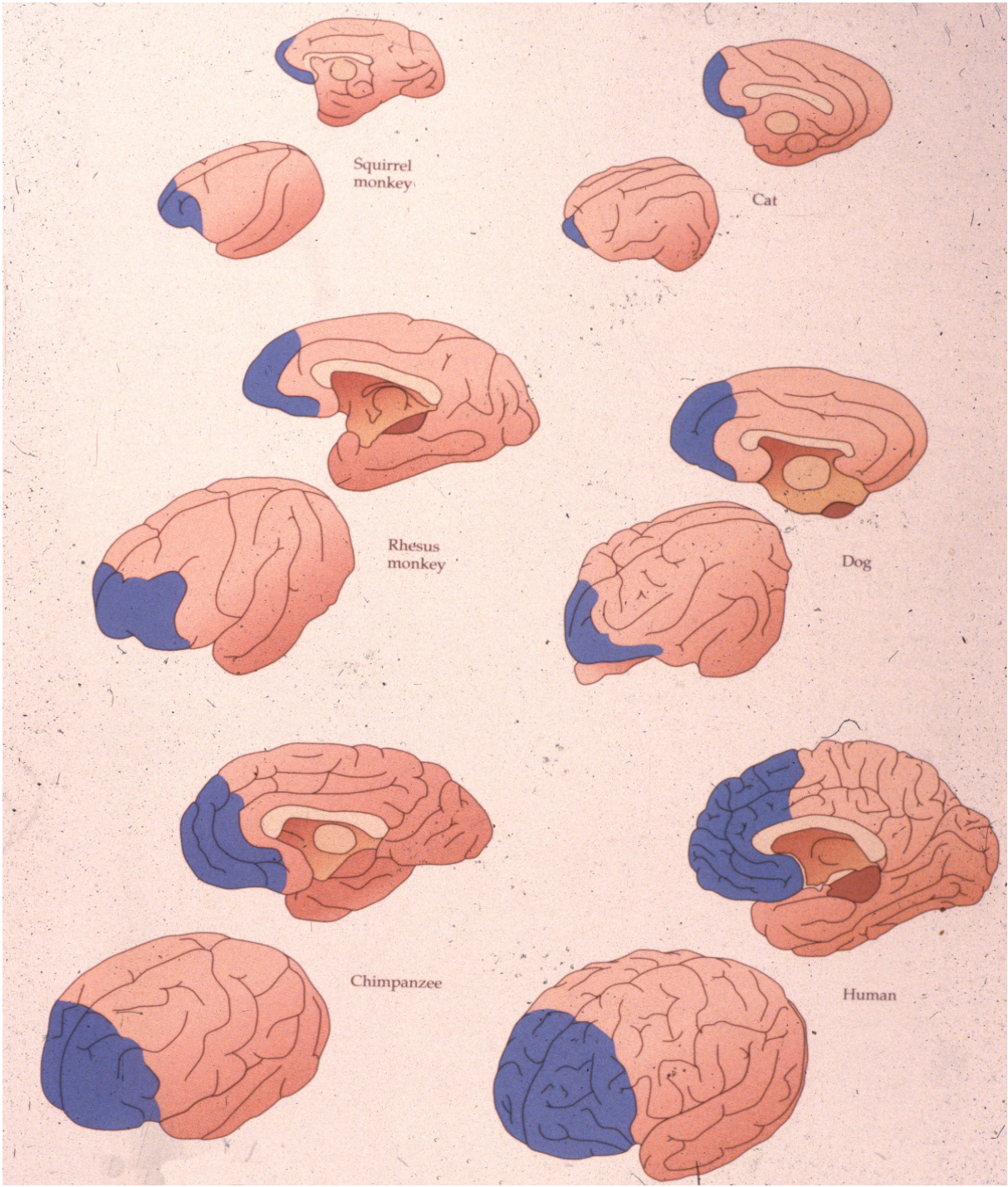
Spinal cord

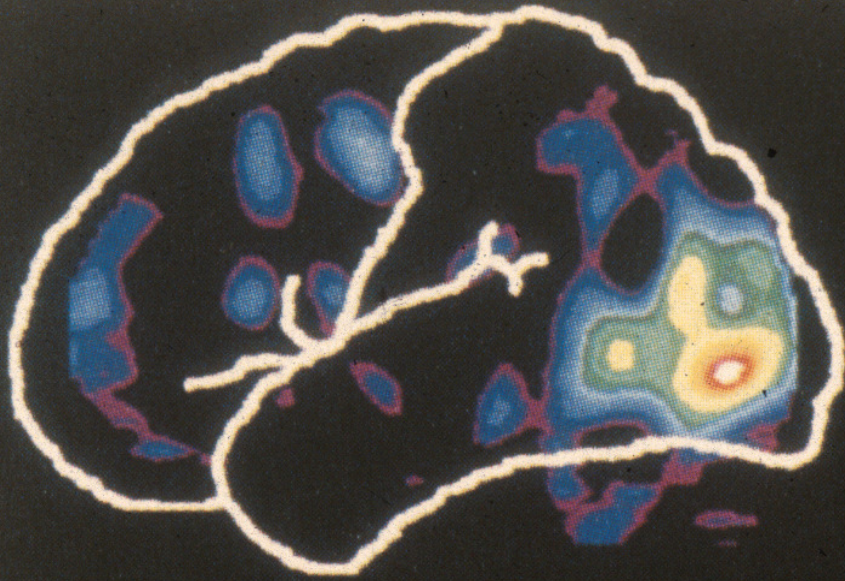


A The sensory unit

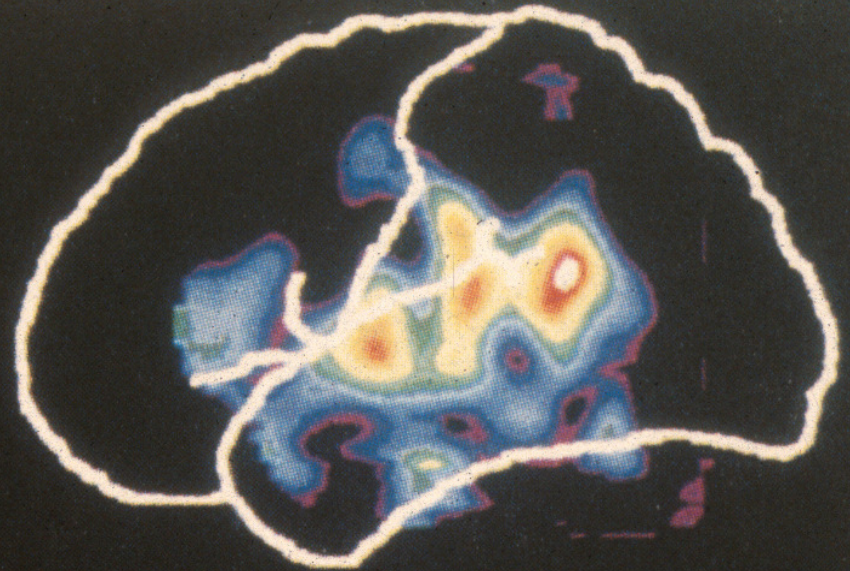


B The motor unit

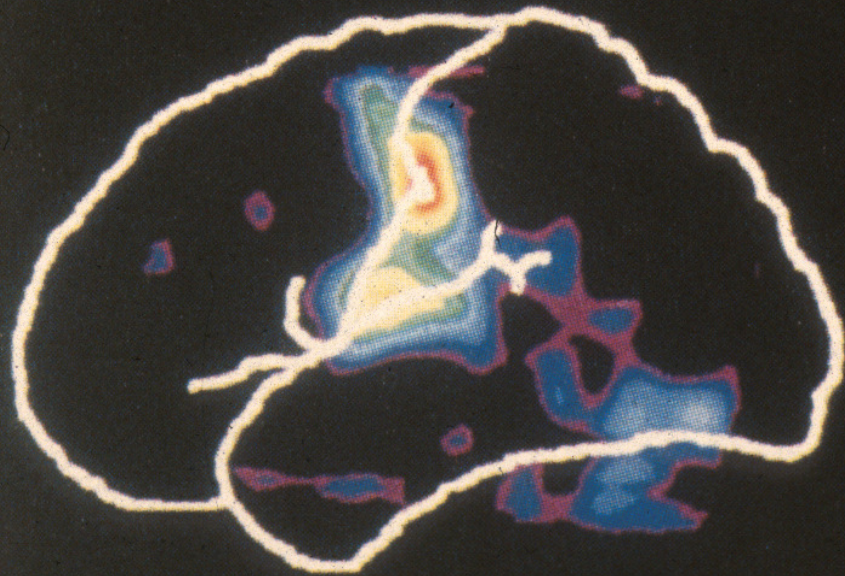




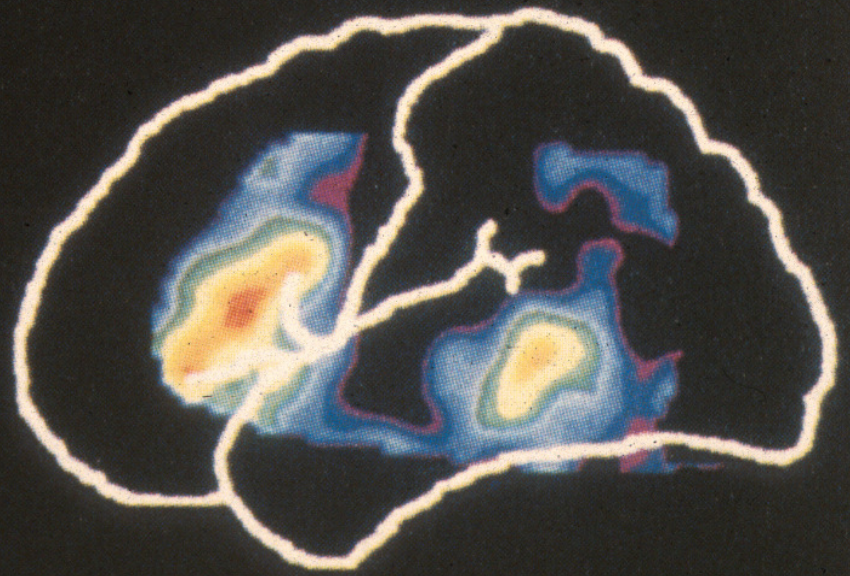
Passively viewing words



Listening to words

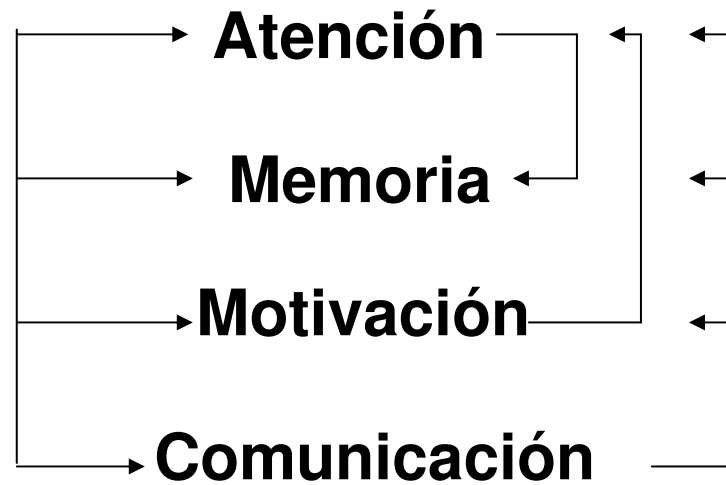


Speaking words

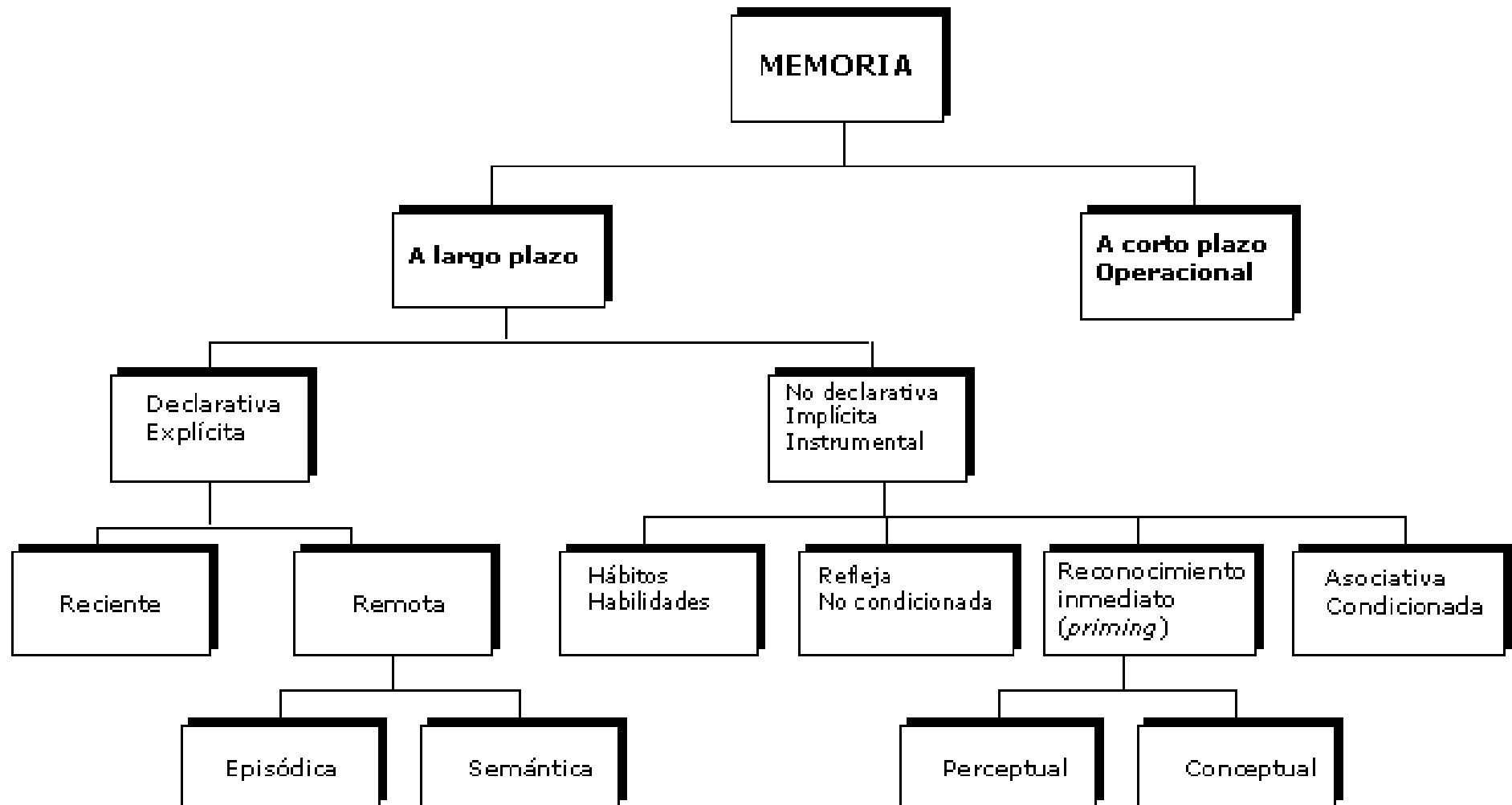


Generating verbs

LAS CLAVES DEL APRENDIZAJE



- lenguaje - lectura
- habla - escritura



La discapacidad intelectual: definición

- Es una entidad que se caracteriza por la presencia de:
 - limitaciones significativas en el **funcionamiento o capacidad intelectual**
 - limitaciones significativas en la **conducta adaptativa**
 - edad de aparición **anterior a los 18 años**

La capacidad intelectual

La inteligencia se considera como la capacidad mental general que comprende las siguientes funciones:

- el razonamiento
- la planificación
- la solución de problemas
- el pensamiento abstracto
- la comprensión de ideas complejas
- el aprendizaje con rapidez
- el aprendizaje a partir de la experiencia

Se trata de un funcionamiento intelectual global, que va más allá del rendimiento estrictamente académico o de respuesta a tests. Se trata más bien de esa amplia y profunda capacidad para comprender nuestro entorno e interactuar en él.

La conducta adaptativa

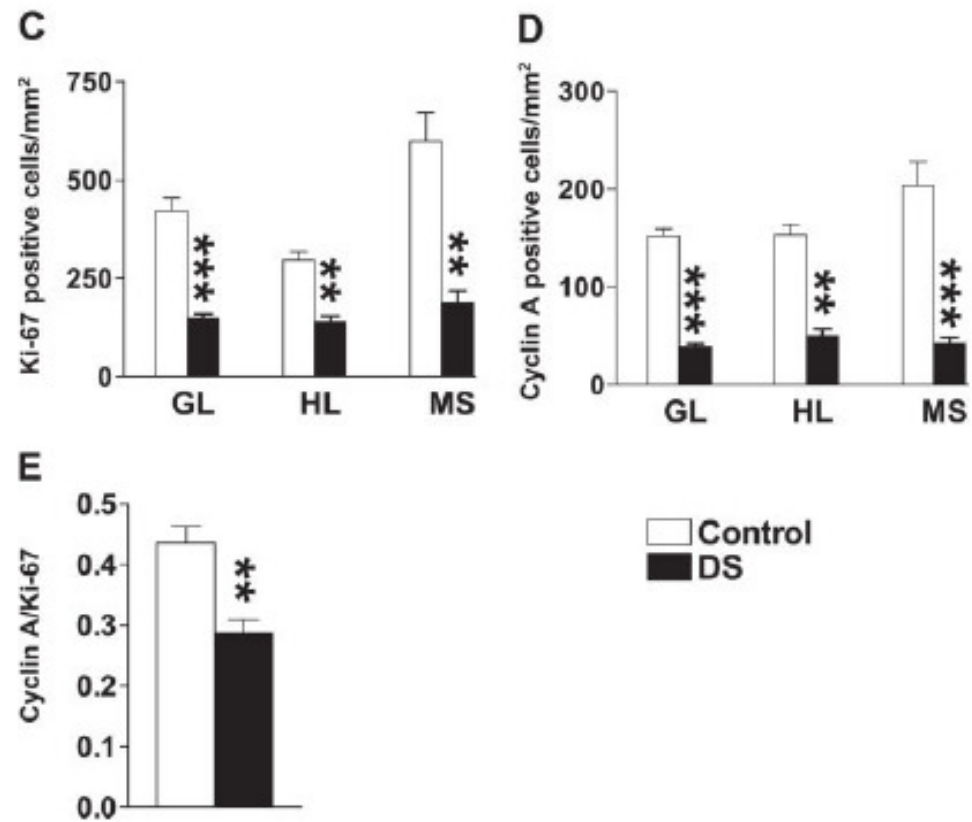
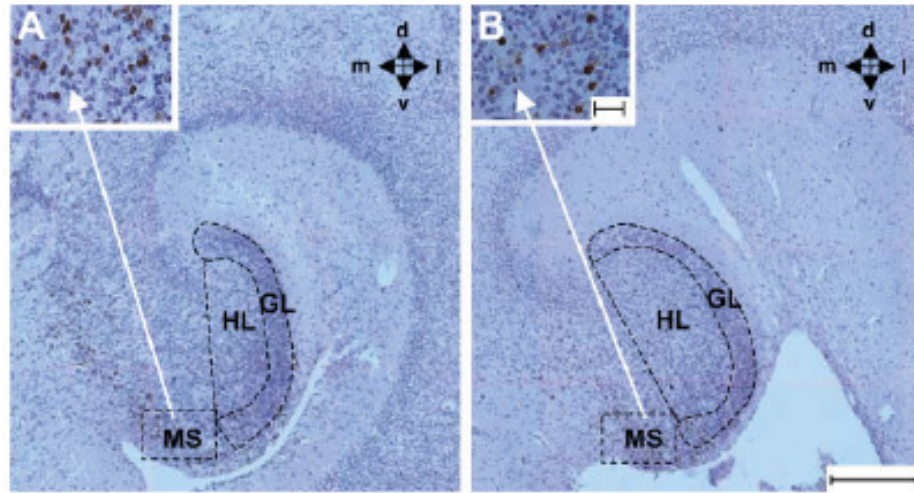
- Es el conjunto de habilidades que se despliegan en el terreno de los conceptos, en el ámbito social, y en la práctica diaria, y que son aprendidas por las personas para funcionar en su vida diaria.
- La capacidad de adaptación marca de modo especial la **habilidad de funcionamiento** del individuo, porque las limitaciones en la conducta adaptativa son las que más van a afectar tanto a la vida diaria como a la habilidad para responder a los cambios constantes e imprevistos que ocurren permanentemente en nuestras vidas, y en las demandas que impone el ambiente en que vivimos.
- El papel de la **función ejecutiva** (c. prefrontal)

¿Y las inteligencias múltiples?

- Nueve modalidades: Lingüística, lógico-matemática, corporal y cinética, visual y espacial, musical, interpersonal, intrapersonal, naturalista, existencial o filosófica.
- La inteligencia no es una destreza unidimensional, susceptible de ser medida de forma global por los test de inteligencia y cuantificable, sin más, mediante el indicador llamado cociente intelectual.
- La inteligencia es una capacidad mucho más plástica y polivalente, que se adapta en su modo de funcionamiento a los diversos ambientes en que se ve inmersa y a las distintas tareas que ha de afrontar.

Neurobiología del síndrome de Down

- Algunos cambios en el cerebro de fetos con síndrome de Down comienzan a aparecer tan pronto como **a las 17-21 semanas de edad gestacional**, y se manifiestan claramente a **la edad de 6 meses** se aprecian ya importantes diferencias. Pero las anomalías no son uniformes en todos los casos.
- Esto es importante porque subraya la variabilidad propia de esta población, pese a que compartan el mismo rasgo genotípico de la trisomía 21.

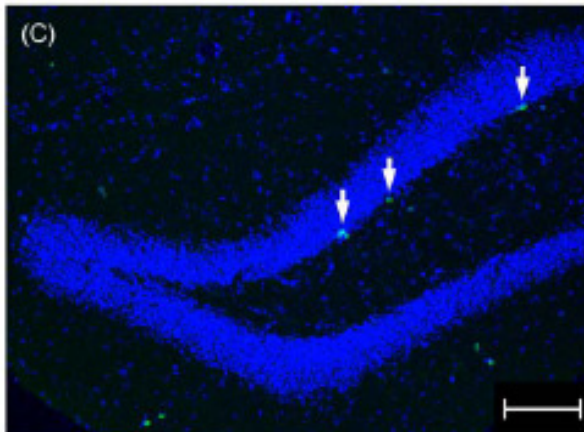
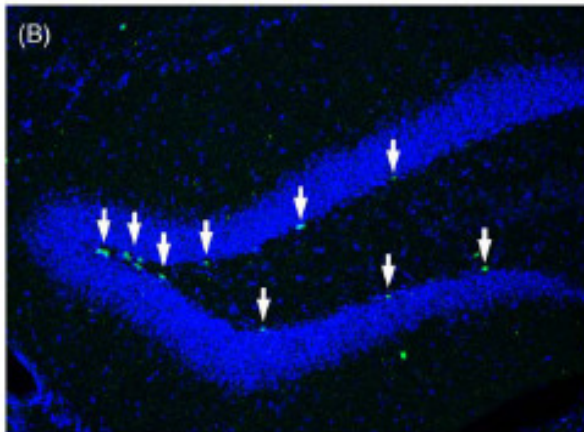
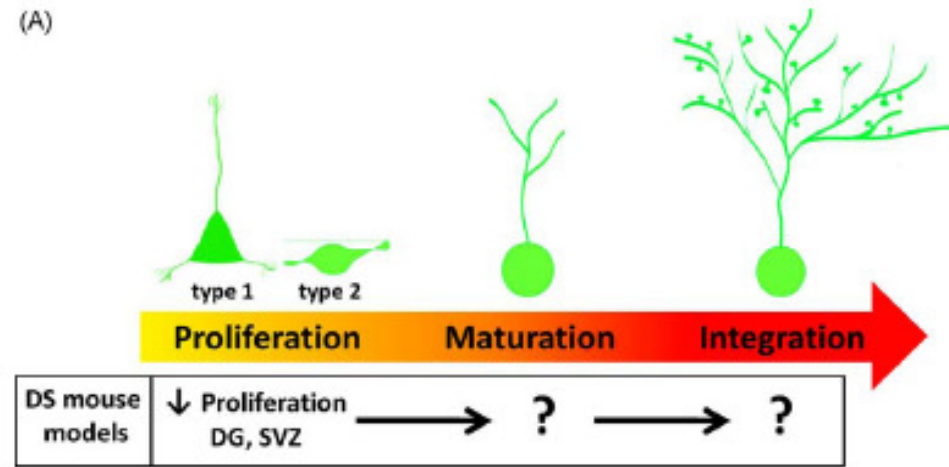


Las neuronas en el síndrome de Down

Por causa del desequilibrio de los genes, hay:

- Deficiencia en la **neurogénesis fetal**: se forman en menor cantidad en determinadas regiones del cerebro.
- Deficiencia en la **neurogénesis postnatal**: se van renovando en menor proporción a lo largo de la vida en determinadas regiones: p. ej., hipocampo.
- Deficiencia en el número y extensión de las **ramificaciones dendríticas**.
- Deficiencia en el número y forma de las **espinas dendríticas**.
- Deficiencia en la mecánica y química de la **transmisión sináptica**.

(A)

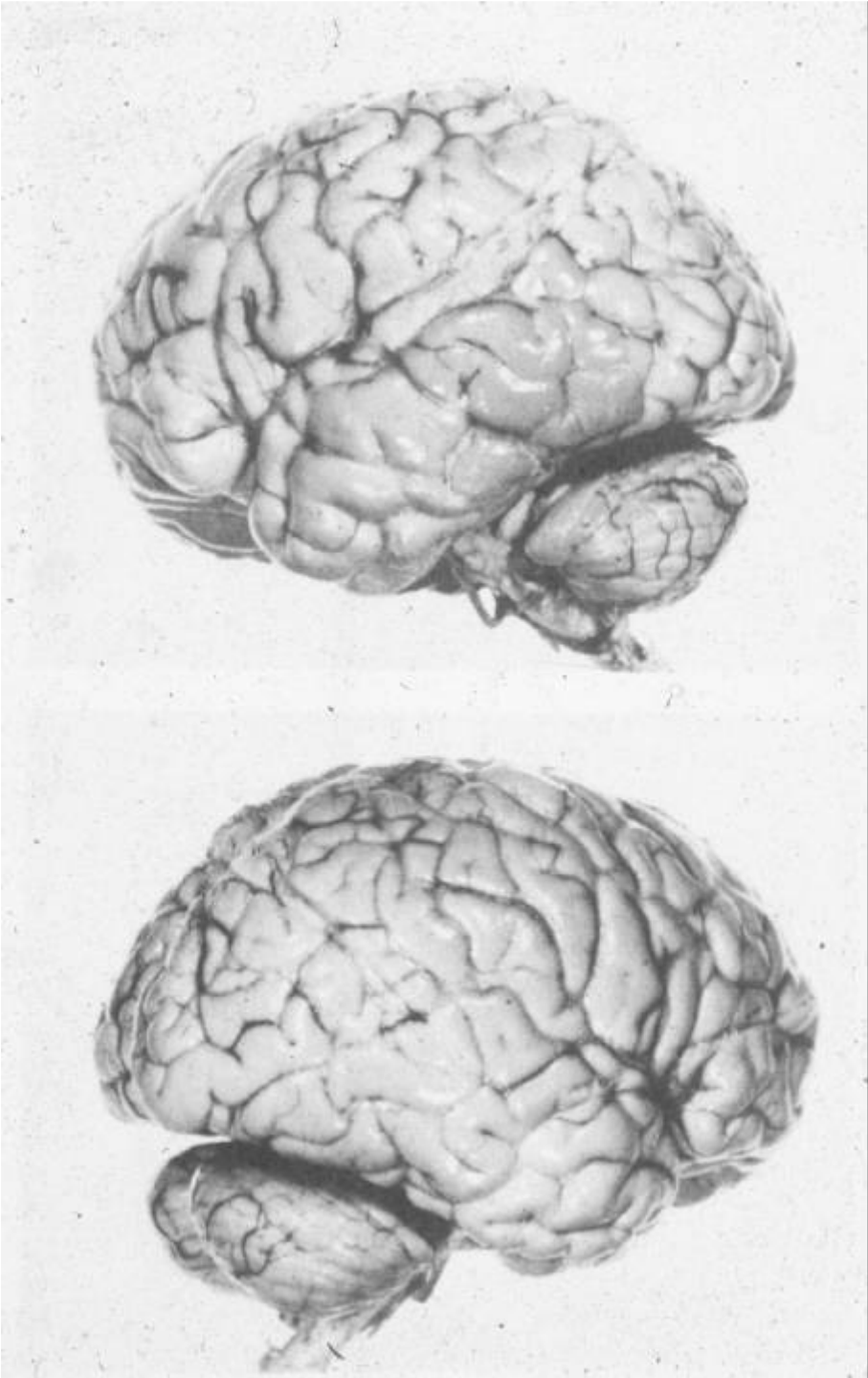


Síndrome de Down : alteraciones cerebrales

- Las modificaciones neuronales antes señaladas no aparecen en todas las regiones del cerebro.
- Las regiones en las que aparecen tendrán, lógicamente, un tamaño más reducido.
- Se aprecian de manera especial en:
 - el cerebelo,
 - el hipocampo,
 - la corteza prefrontal,
 - el lóbulo temporal (circunvalación temporal superior),

Síndrome de Down : alteraciones cerebrales

- En definitiva, se aprecia:
 - menor magnitud de las redes neuronales que se forman, imprescindibles para una acción coordinada e interactiva,
 - menor capacidad para transmitir los impulsos nerviosos (es decir, la información) de unas neuronas a otras,
 - mayor lentitud en la transmisión de la información,
 - menor consistencia en las conexiones (sinapsis) que se forman: son menos estables y más vulnerables.



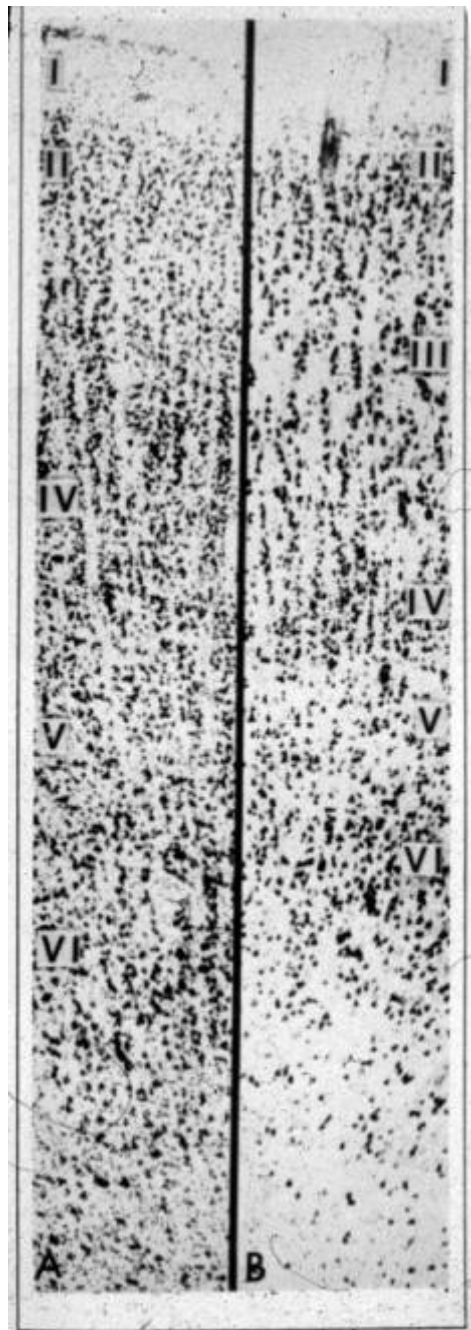
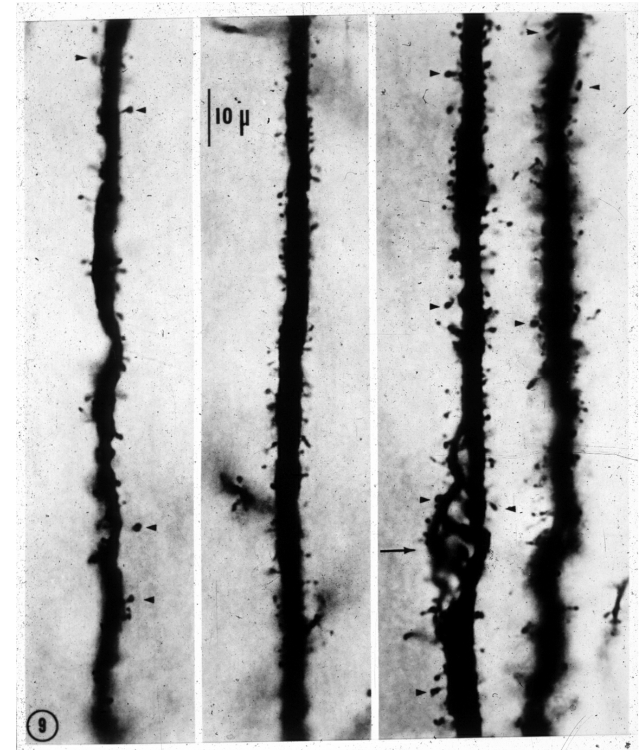
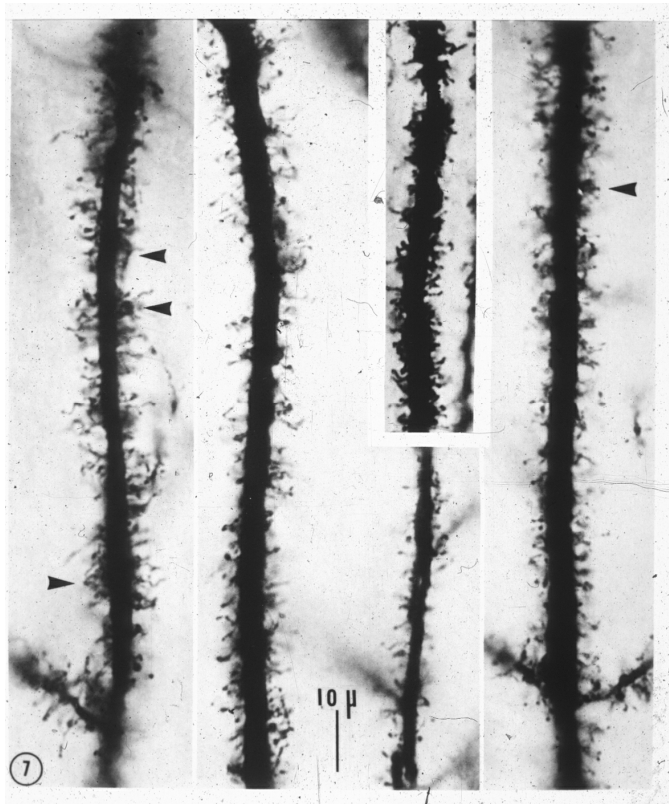


Figure 2. Low-power photomicrographs of the primary auditory cortex in a normal (A) and age- and sex-matched DS brain (B). Note the marked poverty of small neurons in DS.

Dendritic spines in DS cerebral cortex
Marín-Padilla, 1974



Principales problemas

- **Atención, iniciativa**

- Tendencia a la distracción
- Escasa diferenciación entre estímulos antiguos y nuevos
- Dificultad para mantener la atención y continuar con una tarea específica
- Menor capacidad para autoinhibirse
- Menor iniciativa para jugar

- **Memoria a corto plazo y procesamiento de la información**

- Dificultad para procesar formas específicas de información sensorial (sobre todo la auditiva), procesarla y organizarla como respuesta

Principales problemas

- **Memoria a largo plazo**

- Disminución en la capacidad de consolidar y recuperar la memoria
- Reducción en el tipo de memoria declarativa

- **Correlación y análisis**

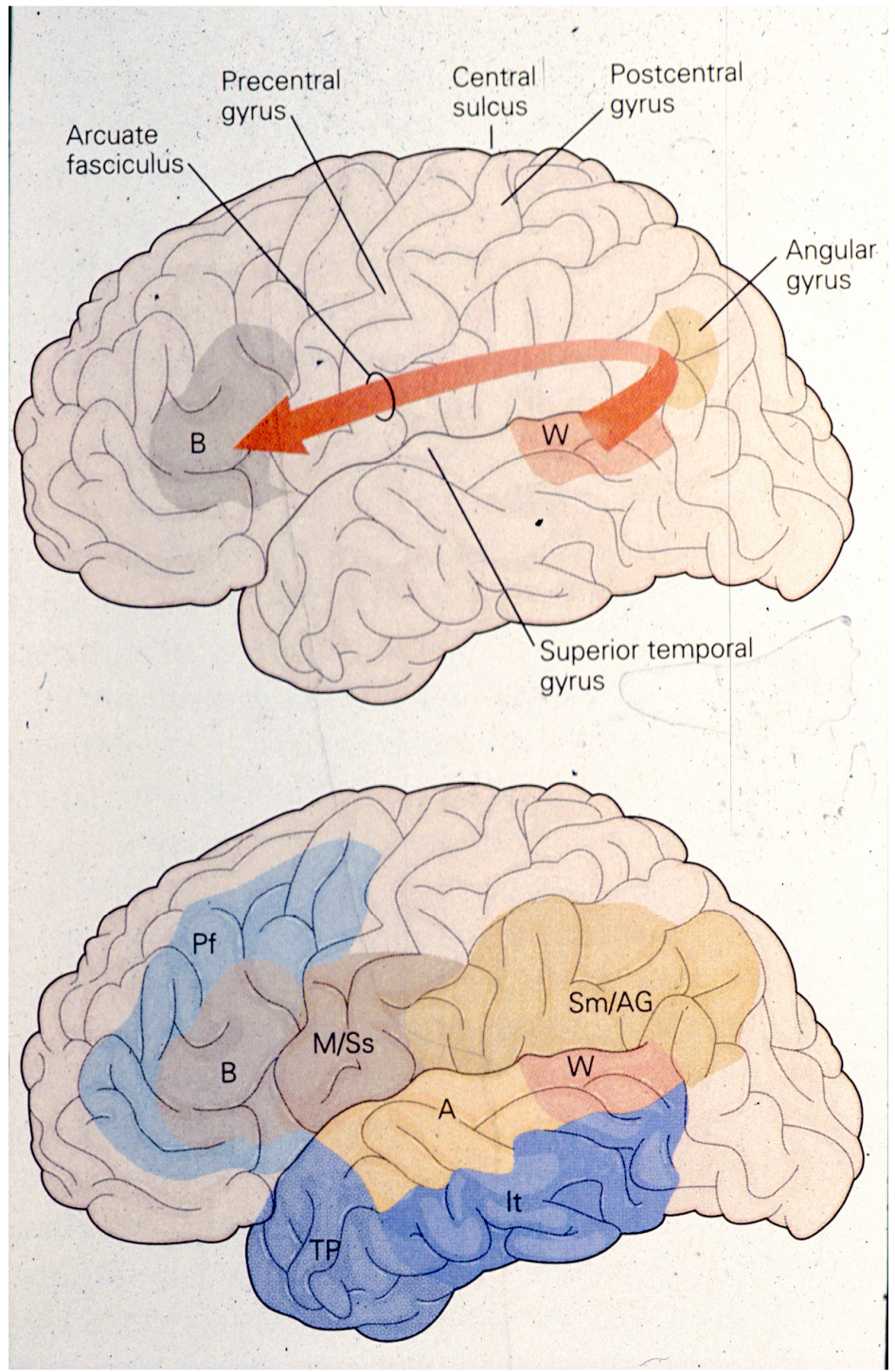
- Dificultades para:
 - integrar e interpretar la información
 - organizar una integración secuencial nueva y deliberada
 - realizar una conceptualización y programación internas
 - conseguir operaciones cognitivas secuenciales
 - elaborar pensamiento abstracto
 - elaborar operaciones numéricas

Principales problemas

- **Función ejecutiva**
 - adaptación a cambios de situaciones
 - capacidad para inhibir la conducta
 - planificación y resolución de problemas
 - memoria operacional
 - fluencia verbal
 - mantenimiento de la atención

Ver:

<http://www.downcantabria.com/revistapdf/105/59-62.pdf>



Principales problemas

Comunicación y lenguaje

- Lentitud y extrema variabilidad en el desarrollo del lenguaje y el habla
- Lenguaje comprensivo (próximo a su edad mental) y expresivo (por debajo de su edad mental)
- Problemas en:
 - el cerebro (incluido el cerebelo)
 - procesamiento de la información oída
 - organización y planificación de lo verbal
 - en el aparato fonatorio: macizo orofacial
 - en el aparato respiratorio

Funciones cognitivas en el síndrome de Down

Relativamente fuertes

- Memoria visual a corto plazo
- Memoria implícita
- Condicionamiento
- Cognición social
- Teoría de la mente
- Imitación
- Concepto del objeto
- Espacio egocéntrico

Relativamente débiles

- Memoria auditiva a corto plazo
- Fonología
- Morfosintaxis
- Memoria explícita
- Consolidación de la memoria
- Espacio allocéntrico
- Coordinación de dedos
- Estabilidad de la adquisición

Principales soluciones

- **Activar el sistema nervioso central** de un modo proporcionado, realista, constante pero no agobiante, ajustado, motivador. **Buena noticia:** la estimulación favorece la neurogénesis, también en modelos animales de síndrome de Down: lo veremos mañana.
- La **acción educativa:** tempranamente iniciada, continuamente mantenida, alegremente realizada.
- Combinar la **esperanza** que nos induce a ir más alto, con el **realismo** que nos ayuda a aceptar con serenidad.
- De la incertidumbre a la adaptación mediante la esperanza. Pero la esperanza sólo se cultiva mediante el **conocimiento**.

Aspectos críticos en las primeras etapas

- La inestabilidad de la adquisición de conceptos y tareas
- La deficiencia en la motivación
- La menor persistencia en las tareas
- El recurso a conductas de distracción
- La dificultad para ejecutar tareas dirigidas hacia un objetivo

Cómo mejorar las bases del aprendizaje

- Para desarrollar la atención:

http://www.down21.org/web_n/index.php?option=com_content&view=article&id=924:la-atencion&catid=125:neurobiologia&Itemid=2142

- Para desarrollar la motivación:

http://www.down21.org/web_n/index.php?option=com_content&view=article&id=2306:la-motivacion&catid=125:neurobiologia&Itemid=2136

- Para desarrollar la memoria:

http://www.down21.org/web_n/index.php?option=com_content&view=article&id=2305:la-memoria&catid=125:neurobiologia&Itemid=2136

- Troncoso y del Cerro: capítulos 2-3 en

http://www.down21.org/educ_psc/material/librolectura/index.html

- Para desarrollar el lenguaje:

http://www.down21.org/web_n/index.php?option=com_content&view=article&id=1131:comunicacion-lenguaje-y-habla&catid=92:educacion&Itemid=2084

Motivación en el síndrome de Down

En los niños con síndrome de Down la motivación afecta a los logros alcanzados en mayor grado que la capacidad intelectual.

Los niños que mostraron mayor persistencia en la tarea durante las primeras etapas de su vida las mostraron también después en la adolescencia y mostraron preferencia por las tareas más difíciles, además de tener mayor competencia en lectura y matemáticas.

A la inversa, los niños con menor grado de persistencia en su edad más temprana tendieron a mostrar niveles menores de perseverancia, a evitar las tareas más difíciles, y a conseguir menores competencias académicas en la adolescencia.

Estos resultados son importantes porque la persistencia es una cualidad asequible a los efectos de diversas experiencias ambientales. En suma, las diferencias tempranas en la motivación para alcanzar la excelencia tienen su importancia y son, por tanto, objetivos valiosos de los programas de atención temprana.

(Gilmore y Cuskelly, 2009. Ver amplio resumen en: http://www.down21.org/web_n/index.php?option=com_content&view=category&id=348:resumen--&layout=default&Itemid=169)

Un ciudadano corriente con síndrome de Down

- Tiene buenas capacidades perceptivas y manipulativas
- Lee y escribe con soltura
- Usa el ordenador
- Tiene autonomía personal (aseo, familia, escuela, trabajo, relaciones sociales, calle, etc.)
- Conversa, dialoga, interviene
- Conoce el medio, tiempo y entorno
- Desarrolla sus actividades favoritas
- Hace deporte acorde con su capacidad física
- Tiene conciencia y apreciación de los valores

Un ciudadano corriente con síndrome de Down

- Pero conseguir estos objetivos no es algo gratuito. Exige esfuerzo, constancia, objetivos claros...
- Exige conocimiento.
- Por eso es necesario conocer, primero, las debilidades: en qué datos biológicos se basan. Para después aplicar las intervenciones más oportunas, en las etapas más adecuadas, de la manera más apropiada.
- Durante toda la vida.

¿Y las inteligencias múltiples?

- El buen trabajo no es, sin más, aquél que resulta técnicamente excelente sino el que tiene sentido para quienes lo realizan y se lleva a cabo con un componente ético de responsabilidad social.
- Sólo cabe realizar un buen trabajo educativo si no perdemos de vista que lo esencial es enseñar esas virtudes —verdad, belleza y bondad— a lo largo de la vida: en el aula y fuera de ella.
- Es bueno ser inteligente, desarrollar múltiples inteligencias. Pero es más importante utilizar nuestras capacidades para servir a la sociedad.

(Howard Gardner, 2011)

Muchas gracias
florezj@unican.es
www.down21.org

¿Y las inteligencias múltiples?

- Nueve modalidades: Lingüística, lógico-matemática, corporal y cinética, visual y espacial, musical, interpersonal, intrapersonal, naturalista, existencial o filosófica.
- La inteligencia no es una destreza unidimensional, susceptible de ser medida de forma global por los test de inteligencia y cuantificable, sin más, mediante el indicador llamado cociente intelectual.
- La inteligencia es una capacidad mucho más plástica y polivalente, que se adapta en su modo de funcionamiento a los diversos ambientes en que se ve inmersa y a las distintas tareas que ha de afrontar.

¿Y las inteligencias múltiples?

- Un aprendizaje bien orientado no se ve clausurado por el prejuicio *piagetiano* de que la cima cognitiva se alcanza a edad relativamente temprana. Por el contrario, ha de ser capaz de disponer a los individuos a un amplio desarrollo del pensamiento posformal, en cuyas últimas fases:
 - pueden establecerse con mayor firmeza las verdades,
 - individualizarse de manera más efectiva las experiencias de la belleza,
 - desempeñarse las tareas con mayor sentido ético.

(Howard Gardner, 2011)