

## X Reunión Internacional sobre la Biología Molecular del cromosoma 21 y el Síndrome de Down

Sitges (España), 26-29 de septiembre de 2002

Jesús Flórez (\*)

### RESUMEN

*El presente informe ofrece un extracto de las principales aportaciones presentadas al X International Meeting on Molecular Biology of Chromosome 21 and Down Syndrome, recientemente celebrado en Sitges. A la reunión acudieron un centenar de investigadores de todo el mundo, cuyas comunicaciones fueron agrupadas en los siguientes temas: Genoma, transcriptoma y proteoma; funciones de los genes del cromosoma 21; modelos animales de síndrome de Down; neurobiología y neuropsicología del síndrome de Down. Se analizaron los nuevos genes hallados en el cromosoma 21 y se expusieron algunas de sus funciones y modos de expresión. Se avanzó en el análisis de las causas de la variabilidad fenotípica propia de las personas con este síndrome y se profundizó en el estudio de algunos de los mecanismos que conciernen a la cognición, lenguaje y conducta.*

### INTRODUCCIÓN: LA PRIMERA IMPRESIÓN

Quienes han seguido de cerca la evolución temática experimentada por estas reuniones internacionales, iniciadas en Bethesda (USA) en 1990 para conjuntar a los grupos de investigación que entonces comenzaban a analizar y secuenciar el cromosoma 21 humano, dentro del proyecto Genoma Humano, son los que

mejor pueden constatar la progresiva incorporación del síndrome de Down en el interés de los investigadores. Es cierto que la patología humana derivada de posibles alteraciones en los genes del cromosoma 21 es variada; pero, sin duda, la trisomía del cromosoma 21 constituye la más explícita, frecuente y visible expresión de la patología correspondiente a ese cromosoma.

Introducir el síndrome de Down en el seno de las reuniones que celebra este núcleo de investigadores bianualmente no ha supuesto más que ventajas. En primer lugar, se ha asegurado que la biología del síndrome de Down sea abordada con métodos científicos extraordinariamente rigurosos y atraiga la atención y el interés de un número creciente de biólogos moleculares.

En segundo lugar, dada la diversidad de manifestaciones orgánicas que se presentan en el síndrome de Down, su análisis ha atraído a especialistas de otras disciplinas, incluidas las de la conducta, que enriquecen el cuadro en su conjunto con sus estudios y análisis.

En tercer lugar, puesto que la discapacidad intelectual es la expresión más constante destacada del síndrome de Down, y dado el profundo avance experimentado por la neurobiología moderna, se ha conseguido que los neurobiólogos empiecen a interesarse por la discapacidad intelectual, a tratar de comprenderla en sus multiformes facetas y a investigarla con técnicas cada vez más ajustadas y precisas. Ello repercutirá no sólo en el conocimiento del síndrome de Down sino en el de otras enfermedades que cursan también con discapacidad intelectual.

---

(\*) Catedrático de Farmacología. Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria. Santander.

En cuarto lugar, y como resultado de lo anterior, es inevitable que los científicos traten de preguntarse si, vistas las alteraciones, no será posible encontrar la oportuna solución terapéutica. Con lo cual, empezamos a escuchar por primera vez propuestas terapéuticas lógicas que, por lejanas que todavía aparezcan, nos demuestran la posibilidad de conseguirlas y, sobre todo, la voluntad expresa de un grupo de científicos por intentar alcanzarlas.

En definitiva, al concluir esta X Reunión Internacional, la impresión que obtenemos quienes vivimos el mundo del síndrome de Down en toda su complejidad –científica y humana– desde hace 25 años es que, por fin y definitivamente, su estudio ha suscitado el interés de una comunidad investigadora internacional y plural de gran calidad científica. Ésta ya es, por sí misma, una hermosa noticia.

Y pienso que la mejor expresión plástica de esta realidad surgió en la propia conferencia inaugural, cuando el **Dr. Charles J. Epstein**, pionero de la moderna investigación sobre el síndrome de Down, para mostrar una imagen prototipo del síndrome ya no eligió la cara típica de un niño, hecho tan habitual en todas las conferencias y congresos, sino la fotografía de unos jóvenes que, lápiz y cuaderno en mano, contemplaba cada uno atentamente un cuadro diferente en una sala de exposiciones. No pudo haber transmitido mejor el espíritu del cambio al que estamos asistiendo en la vida de las personas con síndrome de Down. Para quien esto escribe, el sentimiento de ver expuesta esa fotografía ante un grupo tan selecto de científicos fue muy especial, porque el Dr. Epstein sólo pudo haber obtenido esa fotografía a partir de una Revista sobre síndrome de Down, la primera en español iniciada hace 18 años en un rincón de España.

## EL CAMINO ESTÁ MARCADO

Las dos conferencias inaugurales, pronunciadas por **Antonarakis** (Basilea) y **Epstein** (San Francisco), dentro de su obligada brevedad, marcaron las líneas fundamentales por las que después habrían de desarrollarse las aportaciones de los días siguientes.

Aunque la secuenciación del cromosoma 21 se dio por finalizada en el año 2000, continúa el trabajo por identificar los genes presentes en el cromosoma; pero en contra de la predicción de 225 genes que en ese año se hizo, el número total de genes actualmente previstos supera claramente esa cifra. A 23 de septiembre, Anto-

narakis había contabilizado ya 235 genes, a los que habría que añadir otros 27 posibles. Sin embargo, ya en la primera comunicación de la Reunión el grupo de Shimizu, además de identificar 12 genes que aparecían como posibles, expuso el descubrimiento e otros dos grupos de genes relacionados con la expresión de la queratina que totalizan 40 más.

Al margen de la identificación puntual de genes y del análisis de su función y posible participación en la patología propia del síndrome de Down, temas a los que se dedicó la mayor parte de las aportaciones científicas de la Reunión, Antonarakis señaló algunas de las prioridades más acuciantes que debemos atender.

1. Explicar en términos de biología molecular la enorme diversidad de expresión de ciertos rasgos fenotípicos que existe entre las distintas personas con síndrome de Down. Sin duda, la presencia de una tercera copia de un gen amplía las combinaciones de alelos y ello aumenta la diversidad de expresión.

2. A la hora de relacionar el genotipo con el fenotipo no se puede caer en la simplificación de pensar que la sobreexpresión de un gen corresponde a la aparición de un rasgo fenotípico único y concreto. El asunto es mucho más complicado porque pueden darse múltiples variantes. a) La acción sobreexpresada de un gen puede verse compensada por la acción sobreexpresada y contrapuesta de otro gen. b) El producto resultante de un gen (caso de un factor de transcripción) puede repercutir en la activación o represión de otros muchos genes. c) La acción sobreexpresada de un gen del cromosoma 21 puede no hacerse patente si le falta el concurso cooperativo de otros genes situados en ese mismo o en otros cromosomas.

Nos hemos acostumbrado a pensar que los únicos elementos del cromosoma responsables de la formación de los caracteres fenotípicos son los genes. Pero cada vez es más patente que regiones bien conservadas del DNA que no tienen carácter génico ejercen una función importante y condicionan las acciones de los genes. Por consiguiente, no es un material «inerte» o «neutro» sino que puede influir decisivamente en la acción génica global y participar en la elaboración del fenotipo.

Todas estas y otras consideraciones amplían enormemente los mecanismos por los que los genes del cromosoma 21, cuando presentan tres copias en lugar de dos, provocan un desequilibrio que al final se concreta en los rasgos fenotípicos propios del síndrome de Down, y consiguientemente complican el análisis. Pero esa es

la realidad y a ella hay que atenerse. Quizá un ejemplo paradigmático de lo paradójica que puede ser la situación es la investigación presentada por *Svedsen* (Madison, USA) en una de las sesiones posteriores, en un trabajo realizado con células madres de tejido nervioso. A partir de cerebros de fetos humanos, consiguió aislar y mantener células madre neurales que se reproducen y se diferencian en células nerviosas de diversos tipos. Las originadas de cerebros de fetos sin síndrome de Down se dividen más y se diferencian mejor que las originadas de cerebros de fetos con síndrome de Down. Pues bien, lo que este investigador encuentra es que en las células madre provenientes del cerebro de fetos con síndrome de Down no se expresan dos genes que son cruciales para el desarrollo neural: el *L1* y el *SCG10*. Es decir, que la sobreexpresión de algún gen o de algunos genes del cromosoma humano 21 está impidiendo la expresión de estos genes otros genes que se encuentran situados en otros cromosomas que no son el 21. Basta con que un gen del 21 codifique una proteína que sea un factor de transcripción cuya función sea la de inhibir la iniciación de la acción codificante de un segundo gen, para que la sobreexpresión del primero ocasione una severa disminución en la proteína codificada por el segundo.

Epstein recorrió sucintamente los acontecimientos más destacados en la investigación sobre el síndrome de Down. Desde el punto de vista biológico, son de destacar: el descubrimiento del tercer cromosoma 21; la asociación de los errores meióticos que originan la no-disyunción y, por tanto, la trisomía con las alteraciones de recombinación durante la meiosis; la demostración del factor «dosis génica» como elemento de sobreexpresión para muchos de los productos génicos; la secuenciación y la clonación de los genes del cromosoma 21; y el desarrollo de modelos animales del síndrome de Down. Desde el punto de vista sociológico y humano, etapas fundamentales han sido: la desinstitucionalización de las personas con síndrome de Down (en países en los que esa práctica era ordinaria, como USA, Inglaterra o Alemania) o el dejar de mantenerlas recluidas en sus casas como en otros países (p. ej., España); la accesibilidad a los tratamientos quirúrgicos –que hace no muchos años eran negados a las personas con síndrome de Down– y la mejoría técnica de tales tratamientos; los programas de salud aplicados de manera generalizada; la intervención educativa desde las primeras etapas de vida y la acción educativa sistematizada. Desde el punto de vista preventivo, ha tenido

gran impacto el diagnóstico prenatal, aunque Epstein subrayó el lado oscuro moral y la iniciación de un movimiento que cuestiona y rechaza el ejercicio de discriminación que supone la práctica del aborto que con frecuencia sigue al diagnóstico.

Pese a este largo camino recorrido, quedan todavía grandes áreas en las que es necesario profundizar y descubrir, sobre todo en lo que concierne a la acción e los genes sobre el funcionamiento del cerebro; porque eso es lo que nos permitirá desarrollar terapias para mejorar la cognición, el lenguaje, el funcionamiento en general, y nos permitirá prevenir el desarrollo del envejecimiento precoz y de la enfermedad de Alzheimer. Habremos también de conocer las causas de la mayor incidencia de leucemia, o de hipotiroidismo, y tratar de reducir la frecuencia de la no-disyunción.

De las muchas lecciones que hemos aprendido a partir de estos acontecimientos relevantes en la investigación y en la clínica, hay cuatro particularmente destacables según Epstein:

1. No es irracional el estudio de modelos animales, incluso para investigar el aprendizaje y la cognición, si se sabe relacionar bien la observación de la conducta animal con la de la conducta humana.
2. La investigación en modelos animales nos está diciendo que aún conocemos poco sobre el funcionamiento del cerebro en las personas con síndrome de Down y que necesitan abordajes y estrategias nuevas.
3. Probablemente, no es esencial que conozcamos todos los genes del cromosoma 21 humano para que podamos idear y ofrecer terapias racionales.
4. El diagnóstico prenatal está ofreciendo una sombría vertiente moral.

### NUEVAS APORTACIONES EN LA ESTRUCTURA GÉNICA DEL CROMOSOMA 21

Las técnicas de identificación de genes y secuencias se han perfeccionado notablemente con la incorporación de nuevos sistemas de análisis. Se han aportado, además, algunas novedades importantes como son:

1. El descubrimiento de la semejanza entre la secuencia de genes del cromosoma 21 humano con la del cromosoma 22 del chimpancé (se conocía ya con la del cromosoma 16 del ratón).

2. Esta similitud aparece no sólo en las regiones codificantes, es decir, que poseen genes, sino en las que no poseen genes y no son codificantes; este hecho permitirá confiar más en la validez de los resultados obtenidos con modelos animales, así como estudiar mejor el papel que tienen estas regiones del genoma en la expresión y función de los genes.
3. El descubrimiento de que el cromosoma posee segmentos duplicados, que estos segmentos se encuentran en otras regiones del genoma que pueden provocar alteraciones cromosómicas, ya que las duplicaciones segmentales pueden predisponer a rupturas, cambios o recombinaciones entre porciones de cromosomas, capaces de producir una alteración fenotípica.
4. El descubrimiento de genes parálogos: son genes con un origen evolutivo común pero que se han duplicado con el tiempo en el genoma humano y se ubican en el mismo o en diferente cromosoma. En el 21 existen algunos de estos genes, como el *GABPA* y el *CCT8*.
5. El descubrimiento de que el cromosoma 21 humano posee bloques de ADN altamente conservados en la evolución animal. Estas secuencias, aunque no poseen capacidad para expresarse, pueden desempeñar un alto papel como reguladoras del funcionamiento del genoma.
6. Por todos estos motivos, hay que considerar que muy pocos rasgos fenotípicos del síndrome de Down se deben al desequilibrio provocado por la sobredosis génica de un único gen. Más bien, hay que pensar en que existe una desorganización de múltiples vías genéticas, de modo que se amplifican mutuamente a lo largo del desarrollo. De ahí se origina la variabilidad interindividual, que es uno de los rasgos más característicos del síndrome de Down. Incluso, es posible que algunas de las consecuencias de la sobredosis génica puedan ser compensadas a lo largo del tiempo y desaparecer como fenotipo en la edad adulta.

## ATLAS DE EXPRESIÓN DE GENES DEL CROMOSOMA 21

Un grupo formado por investigadores de Suiza, Alemania e Italia presentó un atlas de alta resolución en el que se ofrecen imágenes de la

expresión (RNA) de 161 genes en el organismo del ratón a lo largo del período prenatal (E9.5, E10.5 y E14.5) y postnatal. Los 161 genes de ratón elegidos son ortólogos de los que se encuentran en el cromosoma 21 humano. El análisis de la expresión de los genes se realizó mediante estudio del RNA por hibridación in situ (tejidos fetales) o por RT-PCR (tejido adulto).

Se apreció una expresión en forma de patrones en diversos tejidos, incluidos los tejidos que pueden estar afectados en la trisomía 21 (p. ej., el sistema nervioso central, el corazón, el tracto gastrointestinal, las extremidades). El análisis estadístico sugiere la presencia de grupos de genes que, conjuntamente, se expresan o dejan de expresarse en tejidos específicos. Así, hay grupos de genes que se expresan de manera muy extendida por todo el organismo, otros lo hacen de manera muy circunscrita (en sólo una o unas pocas regiones del organismo), otros se expresan en sólo un momento del desarrollo, otros lo hacen durante períodos más largos de la vida. Todos los datos se han incorporado a una página Web para utilización de toda la comunidad científica.

## GENES Y FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN

La acción de un gen se multiplica y, por así decir, se expande cuando la proteína que expresa es un factor de transcripción. Esto se debe a la función que cumple por definición un factor de transcripción, a saber, la de promover o, por el contrario, reprimir la actividad codificante de otros genes. De este modo, un mismo factor de transcripción puede influir sobre otros muchos genes (diez, por ejemplo) situados en diversos cromosomas.

Esto significa que los genes del cromosoma 21 humano que codifican factores de transcripción y se encuentran en sobredosis a causa de la trisomía 21 (por ejemplo, *AML1*, *ERG*, *ETS2*, *RUNX1*, *RUNX3*, etc.) pueden ver multiplicada y expandida su influencia. Así se explica que la actividad final de una proteína en el síndrome de Down pueda ser muy alta, por encima de 1,5 veces la de la actividad normal, o, por el contrario, muy baja hasta incluso tener valores de 0. Esto complica el análisis del grado en que un determinado gen sobreexpresado contribuye a la expresión fenotípica global en el síndrome de Down. Pero proporciona también una de las claves para entender la enorme variabilidad fenotípica que observamos en las personas con síndrome de Down.

## LAS FUNCIONES DE LOS GENES

En ese esfuerzo continuo y sistemático por conocer las funciones de los genes del cromosoma 21, se expusieron varias comunicaciones en las que se mostró la localización de la expresión de diversos genes (su distribución por órganos y células), y se determinaron algunas de sus funciones valiéndose de técnicas de transfección celular y de los ratones transgénicos. Así, por ejemplo, el gen *SH3BGR* y sus polimorfismos, o el gen *DSCR1*, en relación con las cardiopatías congénitas; los genes *RUNX1* y *RUNX3* en relación con la transmisión nerviosa en los ganglios raquídeos y en la hematopoyesis (*RUNX1*); el gen *SAMSN-1* en relación con la explosión leucemoide y la aparición de la leucemia mielocítica aguda; el gen *PCP4* en relación con la neurogénesis, especialmente en el cerebelo; el en *DYRK1A* (minibrain) en relación con la neurogénesis, el desarrollo del sistema nervioso central, la función neuromotora y la resistencia a la acción neurotóxica del glutamato; los genes *SYNJ1* e *ITSN1* en los procesos de endocitosis y reciclaje de las vesículas sinápticas presentes en las terminaciones nerviosas.

Dada la importancia que ha adquirido el cerebelo como órgano singularmente afectado en el síndrome de Down, tienen interés los resultados obtenidos sobre el gen *PCP4* (Purkinje Cell Protein 4), que está localizado en el cromosoma 21 humano y está triplemente representado tanto en los ratones trisómicos Ts65Dn como Ts1Cje. Se ha comprobado que en el ratón se expresa muy tempranamente (E7.5) en cerebelo, tálamo, ojo y plexo mientérico. Se encuentra fuertemente regulado durante el desarrollo. A lo largo de la vida adulta su expresión va disminuyendo si bien aparece fuertemente expresado en el ratón trisómico Ts1Cje adulto. Pertenece a una familia de proteínas implicadas en las señales de transducción mediadas por calcio.

## EL VALOR DE LOS MODELOS ANIMALES

El interés por la utilización de los modelos animales para estudiar aspectos diversos del síndrome de Down quedó reflejado en el hecho de que se dedicaran cuatro sesiones de la Reunión. Su valor ya había subrayado por el Dr. Epstein en la conferencia inaugural. Los modelos que se utilizan preferentemente son el ratón con trisomía parcial, especialmente el Ts65Dn y en menor grado el Ts1Cje, y los ratones transgénicos para uno solo o unos pocos genes. La diferencia entre

el Ts65Dn y el Ts1Cje consiste en que este segundo tiene un segmento trisómico del cromosoma 16 ligeramente menor el primero, concretamente la banda que va de *Sod1* a *Mx1*. Con lo cual, las diferencias fenotípicas que puedan aparecer entre ambos modelos habrán de estar asociadas a un grupo pequeño de genes situados en ese trozo de cromosoma; es una manera ingeniosa de ir aproximándose a encontrar la relación entre el genotipo y el fenotipo. Mediante técnicas de ingeniería genética en células madre se está tratando de producir ratones que tengan trisomía estrictamente restringida a genes de la llamada región crítica del cromosoma 21.

Es evidente que los modelos no son perfectos, pero permiten realizar múltiples y complejos experimentos que serían irrealizables en la especie humana. Sus resultados están aportando claves de comprensión sobre los mecanismos por los que la sobreexpresión de determinados genes influye en la presencia de una determinada característica fenotípica. Los niveles de análisis son múltiples: desde los mecanismos moleculares hasta los procesos cognitivo-conductuales, pasando por la caracterización morfológica.

Sin duda, en el momento actual el modelo más utilizado y mejor caracterizado es el ratón Ts65Dn. Existen numerosas similitudes entre el fenotipo de este ratón y el del individuo con síndrome de Down, tanto de carácter morfológico como funcional, inmunológico y conductual. Varias ponencias y comunicaciones ofrecieron importantes datos obtenidos en este modelo. He aquí algunos ejemplos.

**Mecanismos inhibitorios.** Se apreció un aumento de los mecanismos inhibidores en el giro dentado del hipocampo. En efecto, la microinyección del colorante amarillo Lucifer en el giro dentado del ratón Ts65Dn permitió observar unas espinas dendríticas anormales caracterizadas por poseer un cuello muy pequeño y una superficie muy amplia. Esta anómala morfología de las espinas puede significar que hay una alteración en la transmisión sináptica a ese nivel. Efectivamente, existe una clara depresión de la transmisión evidenciada por la reducción de los fenómenos de potenciación a largo plazo, que son mecanismos neurofisiológicos que están en la base de los procesos de memoria a largo plazo, de tanta importancia para el aprendizaje. Esta depresión de la potenciación a largo plazo ha sido claramente demostrada en los ratones Ts65Dn; pero puede ser mejorada o revertida por picrotoxina, una sustancia que es antagonista del neuro-

transmisor inhibitor GABA. Esto parece indicar que la inhibición de la potenciación a largo plazo en el giro dentado del hipocampo se debe a un incremento de la transmisión sináptica de carácter inhibitor inducida por el GABA.

Sin embargo, en otros sistemas los mecanismos inhibidores pueden estar deprimidos. Así, por ejemplo, en el ratón Ts65Dn parece que hay una menor actividad inhibitora en los sistemas corticales capaces de inhibir la respuesta refleja de «sobresalto» a un estímulo auditivo. Además, en este ratón está aumentado el tiempo de latencia entre estímulo y respuesta, lo que indica que existe un déficit en la transmisión nerviosa a lo largo del circuito responsable de la ejecución de esta respuesta refleja. Diversos genes del cromosoma 21 (*GART*, *C21orf55*, *DSCR2*, *PEP19*) pueden influir sobre este proceso de manera diferente e incluso contrapuesta.

**Espinas dendríticas.** Se sabe que en diversas formas de deficiencia mental existen alteraciones estructurales en las neuronas piramidales de la corteza cerebral. Una de las más generalizadas es la reducción en el número de espinas dendríticas o cambios en la morfología de las espinas. Y esto supone modificaciones sustanciales en el número y características de los estímulos de carácter excitador o inhibitor que convergen sobre dichas neuronas. Las espinas más grandes pueden generar corrientes sinápticas mayores; los cuellos estrechos pueden modificar las constante de tiempo de las corrientes. Por otra parte, se conoce con mayor precisión la compartimentalización y funcionamiento de los movimientos de calcio dentro de las diversas regiones de la espina. Por último, ni la morfología ni el número de espinas son entidades estáticas sino que están sometidas a la influencia externa a través de los estímulos que llegan.

Este hecho se puso de manifiesto en ratones Ts65Dn y sus respectivos controles normales sometidos a técnicas de enriquecimiento ambiental. El enriquecimiento ambiental aplicado a ratones durante 6 semanas después del destete favoreció claramente el aprendizaje y la orientación visoespacial de los ratones control, y moderadamente el de los ratones Ts65Dn hembras (no así en los machos). Se analizó si este efecto cognitivo tenía su correlato en cambios que pudieran observarse en la estructura de las espinas dendríticas de las neuronas piramidales de la corteza frontal. Se vio que los ratones Ts65Dn no estimulados tenían menos espinas dendríticas que sus homólogos controles. El enriquecimiento ambiental influyó positivamente sobre los ratones controles, a los que incremen-

tó tanto el número de ramificaciones dendríticas como el número de espinas; pero no consiguió hacerlo en las trisómicas hembras, pese a la mejoría observada en la memoria visoespacial.

**Neuronas colinérgicas en los núcleos basales telencefálicos.** En el síndrome de Down se aprecia que, con la edad, disminuye el número de neuronas de naturaleza colinérgica situadas en los núcleos del telencéfalo basal, por ejemplo las del septum que proyectan hacia el hipocampo. Este último hecho se ha comprobado también en el ratón Ts65Dn. Con el fin de analizar la causa que origina esta reducción neuronal, se pensó que podría deberse a una deficiencia en la acción de un factor químico capaz de activar y mantener a estas neuronas: el factor de crecimiento nervioso (NGF). El NGF es normalmente captado por la terminaciones neuríticas en el hipocampo y transportado retrógradamente hacia el cuerpo neuronal en el septum, en donde ejerce su acción trófica. En efecto, se comprobó que si se aplica NGF directamente en el septum en donde se encuentran los cuerpos de las neuronas colinérgicas, las células de los ratones trisómicos vuelven a crecer en número y tamaño; mientras que si el NGF se aplica en el hipocampo, que es la región a donde llegan las terminaciones axónicas de esas neuronas, no se consigue efecto alguno. Se pudo comprobar que los ratones Ts65Dn no tienen capacidad para transportar retrógradamente el NGF hasta el soma, y esa es la razón de que falle su acción trófica. Esto no sucedió en el modelo Ts1Cje. Dado que la diferencia entre ambos modelos se limita a una estrecha banda del cromosoma 16, la acción génica sobre el transporte retrógrado de NGF queda circunscrita a un escaso número de genes que habrá que evaluar.

**Proteína preamiloide.** A pesar de que los ratones Ts65Dn muestran un aumento de la proteína preamiloide (APP) del 50%, como corresponde al efecto de sobredosis del gen APP situado en el cromosoma 16 del ratón y en el 21 humano, no se apreció en los ratones un aumento del producto derivado de la APP, la proteína  $\beta$ -amiloide<sup>1-42</sup> que es considerada como una de las máximas responsables de la patología de la enfermedad de Alzheimer.

## LA NEUROPSICOLOGÍA EN EL SÍNDROME DE DOWN

La neuropsicología estudia cómo se organizan en el cerebro las funciones cognitivas,

como son la percepción, la producción de imágenes mentales, la memoria y el aprendizaje, el lenguaje, el razonamiento, la planificación y la capacidad ejecutora. Dentro de ella, la neuropsicología cognitiva analiza cómo se organiza la cognición tanto en los individuos normales como en aquellos que pueden tener alguna desviación por diversos motivos. Para ello se sirve de la evaluación de sus tareas de conducta, las relaciona con la activación de diversas áreas cerebrales obtenida mediante diversas técnicas de neuroimagen, y utiliza diversos métodos para determinar el patrón y la dinámica de la activación cerebral durante la realización de las acciones cognitivas.

Se ha considerado a la cognición como el resultado de una organización de una capacidad mental general, que actúa en bloque. En la actualidad, sin embargo, es contemplada más bien como el resultado de la actividad de todo un juego de módulos separados, es decir, de sistemas precisos que controlan los específicos módulos cognitivos, como son la memoria, el razonamiento, la lógica, la lengua o la elaboración matemática. Más aún, se piensa que los sistemas neurales que nutren la expresión de estos módulos no se desarrollan al mismo tiempo sino que lo hacen en momentos diferentes durante las primeras etapas de la vida. Es decir, la maduración y el desarrollo del conocimiento avanza a velocidad diferente para los diversos módulos cognitivos.

Hay estructuras cerebrales que se desarrollan más tardíamente y pueden tener un mayor riesgo de verse afectadas por diversas causas. Tales son el cerebelo, el hipocampo, la corteza prefrontal, y a un nivel más específico, las neuronas con función inhibitoria. Cuando se analiza el desarrollo del cerebro de las personas con síndrome de Down en comparación con el de la población general, se aprecia, dicho de un modo general y con las debidas reservas debido a la gran variabilidad entre diversos individuos:

- en el momento del nacimiento, escasas diferencias con la población general
- cerebros más pequeños
- particular reducción en el cerebelo, circunvolución temporal superior, hipocampo y lóbulos frontales
- retraso en la mielinización
- menor actividad metabólica en lóbulos frontales y temporales mediales.

De las distintas formas en que se distingue la memoria y el aprendizaje, señalamos dos de

especial importancia: la memoria *implícita* que tiene que ver con el desarrollo de los hábitos y habilidades, depende del estriado y cerebelo, y suele estar ya bastante desarrollada en el momento del nacimiento, y la memoria *explícita* que contempla los episodios, los sucesos y los hechos, depende del hipocampo, de la corteza prefrontal y del neocórtex y se desarrolla especialmente después del nacimiento.

Diversos estudios realizados en jóvenes y adultos con síndrome de Down demuestran una mayor alteración en la memoria explícita que la implícita. El principal déficit se encuentra en las pruebas que analizan la función hipocámpica y en las tareas prefrontales sobre todo si requieren una mediación verbal. Es posible también que exista una disfunción cerebral generalizada. Urge realizar estudios de neuroimagen durante la ejecución de diversas tareas en las personas con síndrome de Down, que permitan confirmar mucho mejor estas apreciaciones.

## LENGUAJE Y HABLA EN EL SÍNDROME DE DOWN: PERSPECTIVA NEUROPSICOLÓGICA

Dentro del perfil neuropsicológico de las personas con síndrome de Down, uno de los rasgos más constantes y problemáticos es el que se refiere a las dificultades de lenguaje y habla. Estas dificultades suelen consistir en problemas de:

- inteligibilidad
- producción de lenguaje, más que comprensión
- retraso en la adquisición de vocabulario
- gramática y sintaxis.

Todo ello origina un perfil de lenguaje que suele ser específico de las personas con síndrome de Down y que interfiere gravemente a su capacidad de comunicación.

Entre las causas que originan este perfil lingüístico, unas son de localización periférica, como por ejemplo las alteraciones en la cavidad oral y vías respiratorias, el bajo tono de la lengua, la hipotonía de los músculos respiratorios, algunos problemas auditivos por alteraciones del órgano de la audición. Pero otras causas se deben a alteraciones en el cerebro, como son: una reducción en el análisis acústico y procesamiento del lenguaje, así como en la memoria auditiva a corto plazo; la dificultad para planificar y emitir frases, es decir, para ela-

borar una sintaxis productiva y el buen uso de la gramática. Junto a ello, aparecen fenómenos que indican disfluencia del lenguaje en forma de tartamudeo y atropellamiento de palabras. En resumen, los principales problemas derivan de las dificultades que tienen para el procesamiento de la información verbal y la memoria auditiva a corto plazo, para seleccionar y emitir respuestas verbales, y para aprender a realizar asociaciones verbales específicas (gramática y sintaxis).

Se propone que estos problemas derivan de los problemas de desarrollo en el cerebelo, ciertas zonas de la corteza prefrontal relacionadas con la memoria a corto plazo verbal, y la circunvolución superior del lóbulo temporal.

Dada la especificidad de este perfil en el síndrome de Down, el reto está en conocer qué fuerzas interactivas de genes relacionados con el cromosoma 21 son las que intervienen en la alta organización jerárquica de estas específicas áreas del cerebro y cerebelo que intervienen en la elaboración y producción del habla y del lenguaje.

## **FENOTIPOS CONDUCTUALES EN EL SÍNDROME DE DOWN**

El concepto de fenotipo conductual subraya el patrón característico que abarca los atributos motóricos, lingüísticos, cognitivos y conductuales que se observan de manera asociada y constante en un trastorno de origen biológico. Saberlo definir tiene extraordinaria importancia para establecer la relación genotipo-fenotipo cuando el trastorno tiene un origen genético.

Debemos preguntarnos si se puede definir el fenotipo conductual propio del síndrome de Down. Si analizamos una amplia población de personas con síndrome de Down a la edad

de 4-6 años, podríamos hacer una cierta generalización. En lo motórico, una cierta reducción del tono y fuerza muscular, cierta incoordinación; en lo cognitivo, un retraso mental entre ligero y moderado; en lo lingüístico, un claro trastorno en la producción o expresión del habla; en la conducta, una cierta tendencia a la terquedad, a mantener su voluntad, aunque con presteza a la cooperación.

Pero es evidente la diversificación, de modo que el autor propone la realización de una categorización en cinco subtipos de expresión conductual. Hasta un 65% tendrían una afectación moderada, serían los casos típicos de síndrome de Down; un segundo pequeño grupo (5%) tendrían afectación mínima, y en él predominan las mujeres; el tercer grupo (entre el 7 y 10%) tendría una afectación grave, y algunos desarrollan tendencia a la conducta autista, y en ese grupo predominan los varones; un cuarto grupo presenta grave hipotonía y trastornos neuromotores, similares quizá a ciertos síndromes neurológicos de adultos; y en el quinto destacan las conductas marcadas por estereotipias.

Por su trascendencia destaca un subgrupo que está siendo cada vez mejor identificado, el síndrome de Down con trastorno de espectro autista, que aparece en un 5-7%. Las manifestaciones de autismo son muy variadas, tanto por su calidad como por su intensidad. Cursa con regresión, alteración en la conducta social y el lenguaje, pérdida de interés, tendencia al aislamiento. A veces aparecen estereotipias. Es un cuadro que interfiere seriamente la educación e integración de la persona. A veces su presentación es bastante precoz, otras veces su aparición es más tardía. No se han definido todavía las características cerebrales en estos casos, aunque es posible que haya grados variables de hipocelularidad, retraso en la mielinización, etc.