

Avances moleculares en el síndrome de Down y su posible aplicación en neurología

Manuel Ramos-Kuri, Enrique Salgado-Sánchez

RESUMEN

Se revisan los avances recientes en el síndrome de Down (SD), haciendo énfasis en su terapia molecular y potencial terapéutico en enfermedades como Alzheimer (EA) y otros trastornos de déficit cognoscitivo. El SD es la principal causa de retraso mental a nivel mundial, causado por la trisomía completa o parcial del cromosoma 21, y es bien conocida su estrecha relación con la EA, de inicio muy temprano. La sobre-expresión de genes del cromosoma 21 es la principal causa del SD, pero se han identificado algunos genes especialmente importantes. Por ejemplo, el gen DYRK1A (dual specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase) participa en el déficit cognitivo tanto en SD como en la EA. Su fisiopatología es porque el exceso de DYRK1A hiper fosforila a la proteína precursora de amilode (APP) y a la unidad asociada a tubulina (TAU) proteínas bien conocidas en la génesis de la EA. Otra aplicación potencial es que los pacientes con SD presentan menor incidencia de tumores sólidos; su mecanismo es inhibiendo angiogénesis, por inhibición del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) a través de la inhibición de calcineurina, gracias a la sobre-expresión del gen DSCR-1 presente en el cromosoma 21. Aunque el SD aún no cuenta con terapia específica, se realiza terapia molecular en modelos murinos con SD, con dos péptidos intestinales vasoactivos NAP y SAL. Los ratones así tratados mostraron una clara disminución en el déficit cognoscitivo, sugiriendo un alto potencial terapéutico para el SD; así como, otros tipos de retardo mental y déficit de aprendizaje.

Palabras clave: síndrome de Down, enfermedad de Alzheimer, gen DYRK1A, péptido intestinal vasoactivo NAP y SAL, terapia de trastornos de déficit cognitivo.

Molecular advances in Down syndrome and their possible application in neurology

ABSTRACT

This review examines recent advances in knowledge about Down's Syndrome (DS), with emphasis on molecular therapy and its potential in the treatment of other disorders related with DS such as Alzheimer's Disease (AD) and cognitive impairment. The close relationship between DS and early onset AD is well-known. DS, for which there is no specific treatment yet, is the main cause of mental disability worldwide and is caused by full or partial trisomy of chromosome 21. Over-expression of genes located in this chromosome is the main cause of DS, some of them are critical for the disease. For example, DYRK1A, a dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase, has been strongly correlated with learning impairment associated with DS and the early onset AD. The pathogenesis of DYRK1A is by hyperphosphorylation of the amyloid precursor protein (APP) and the tubulin associated unit (Tau) directly related with the AD in non SD patients. Another potential application is that DS patients have a low risk of developing solid tumors, due to suppression of angiogenesis resulting from inhibition of the vascular endothelial growth factor (VEGF) via the inhibition of calcineurin pathway by DSCR-1 protein, that is over-expressed in the 21st chromosome. Molecular therapy for DS using two vasoactive intestinal peptides (NAP and SAL) is still at experimental level and has been tried only in murine models, but has shown considerable potential in the treatment of developmental delay and learning deficits in DS and other neurological disease.

Key words: Down syndrome, Alzheimer disease, DYRK1A gene, vasoactive intestinal peptides NAP and SAL, treatment for developmental delay.

El síndrome de Down (SD) es la causa más frecuente de retraso mental¹. Fue descrito como entidad clínica por el médico inglés John Langdon Down en 1866^{1,2}, asociado a la trisomía del cromosoma 21 humano (*Homo sapiens* 21 o Hsa21) desde 1959, gracias al trabajo del médico francés Jérôme Lejeune, el profesor Raymond Turpin y la doctora Marthe Gautier, quienes reportaron por primera ocasión imágenes de cariotipos con 47 cromosomas (por la presencia de tres copias del cromosoma 21) en pacientes con lo que entonces se conocía como mongolismo¹⁻⁴.

Se estima que aproximadamente el 0.45% de todas las concepciones humanas son trisómicas para el cromosoma Hsa21⁵, que la incidencia del síndrome de Down es de 1 por cada 691 nacidos vivos en Estados Unidos de Norteamérica⁶ y se encuentra, ampliamente asociado a un incremento de la edad materna⁷⁻⁹ (figura 1).



Figura 1. Doctor Jérôme Lejeune. Uno de los científicos más importantes de la genética moderna, descubrió la primera cromosomopatía humana, la trisomía del cromosoma 21 en pacientes con síndrome de Down en 1958. Lejeune describió además el síndrome de *Cri du Chat* (maullido de gato) o síndrome de Lejeune, provocado por la delección autosómica del brazo corto del cromosoma 5. Muchos investigadores estamos convencidos de que fue injusto no otorgarle el Premio Nobel. Defensor incansable de la vida humana desde su concepción. En la imagen se observa analizando un cariotipo humano (imagen proporcionada por "The Jérôme Lejeune Foundation").

La trisomía del cromosoma Hsa21 se asocia a un elevado riesgo de aborto espontáneo¹⁰, estimándose que alrededor del 23% de los abortos se deben a la

presencia de alguna trisomía cromosómica en el embrión¹¹. Los individuos que nacen con esta anomalía cromosómica presentan retraso mental, de leve a moderado, problemas de aprendizaje, memoria, malformaciones craneofaciales e hipotonía muscular, cuyo grado de presentación varía en individuos con SD¹².

Adicionalmente, la trisomía del cromosoma Hsa21 está también asociada a variantes fenotípicas y comorbilidades que sólo afectan a algunos individuos, algunas de las cuales están asociadas al sistema nervioso, como desórdenes de vista y oído (presentes en 38 a 80% de los casos), síndrome de apnea obstructiva del sueño en 57%¹³ y presentación frecuente y temprana de enfermedad de Alzheimer (EA), con inicio hacia la tercera y cuarta décadas de la vida^{14,15}. Otras patologías asociadas a SD son malformaciones congénitas cardíacas (MCC), presentes en 44 a 58% de los casos^{16,17}; obesidad en 30 a 35%; desórdenes tiroideos en 28 a 40% de pacientes; malformaciones congénitas del aparato digestivo, observadas en el 4 al 10% de los pacientes¹³; hipertensión arterial, y mayor incidencia de leucemia mielocario-blástica aguda (AMKL), en especial en menores de 4 años¹⁸⁻²⁰. Es interesante que los pacientes con SD presentan menor riesgo de desarrollar tumores sólidos en comparación con individuos sanos²¹.

La copia adicional del cromosoma Hsa21, completa o parcial^{1,8,9,12}, resulta en el incremento de expresión de varios genes codificados en este cromosoma^{22,23}. El desbalance en la dosis y expresión de los genes Hsa21 y en otros cromosomas resulta en las diferentes variantes fenotípicas del SD, debido a una combinación de factores genéticos y ambientales; así como, al polimorfismo genético en genes del Hsa21 y no-Hsa21 que se regulan desde éste^{14,24-26}.

La esperanza de vida de pacientes con SD se ha incrementado la cual, en los últimos años es mayor a 55 años²⁵, gracias a los avances médicos enfocados al manejo de las patologías derivadas de la propia trisomía de Hsa21 y sobre todo a las intervenciones quirúrgicas tempranas de malformaciones cardíacas y al manejo

Recibido: 2 septiembre 2014. Aceptado: 26 septiembre 2014.

Centro de Investigación Social Avanzada. CISAV. Querétaro, Querétaro. Centro de Investigación Biomédica. Querétaro, México. Correspondencia: Manuel Ramos-Kuri. Centro de Investigación Social Avanzada. CISAV. Querétaro, Querétaro. Centro de Investigación Biomédica. Querétaro, México. Av. Fray Luis de León No. 1000. 76090 Querétaro. E-mail: manuel.ramos@cisav.org

médico de alteraciones congénitas del tracto gastrointestinal¹⁷.

Dado que no existe aún tratamiento específico ni mucho menos definitivo para el síndrome de Down, esta área de investigación se ha convertido recién en centro de atención gracias a los estudios realizados, en modelos animales para SD (ratón), que han abierto el camino para entender más a fondo su fisiopatología y emprender alternativas de tratamiento^{27,28}, mismas que analizaremos en esta revisión.

El presente artículo revisa los avances en el conocimiento de la enfermedad a nivel general, pero haciendo énfasis en sus avances a nivel de terapia molecular y su posible aplicación no sólo en EA, directamente presente en un buen número de pacientes con SD, sino también en otras enfermedades mentales²⁷.

Historia del síndrome de Down

Existen algunas pinturas de los siglos XV al XVIII en las que se aprecian imágenes de niños con rasgos faciales similares al SD; así como, algunos hallazgos arqueológicos que pudieran coincidir con la trisomía 21. Sin embargo, el primer informe documentado de un SD lo realizó el francés Jean-Étienne-Dominique Esquirol en 1838, quien tras la descripción clínica del fenotipo lo denomina “cretinismo” o “idiotia furfurácea”; en 1846 el también francés Edouard Séguin, describió la patología mencionando que los niños con esta enfermedad podían presentar mejoría en su lenguaje e incluso adquirir ciertos conocimientos básicos, a pesar de su profundo retraso mental^{29,30}.

En 1866 el médico inglés John Langdon Down, quien trabajaba como superintendente del asilo para retrasados mentales de Earlswood, en Surrey, Inglaterra, publicó en la revista científica “*London Hospital Reports*”, el artículo titulado “*Observaciones en un grupo étnico de retrasados mentales*”, en el que describe de manera minuciosa las características fenotípicas de un grupo de pacientes que presentaban similitudes entre sí, resaltando su capacidad de imitación y buen sentido del humor²⁹.

En su descripción, el doctor Down denomina a la patología como “*idiotia mongoloide*” o “*mongolismo*”, basado en las teorías antropológicas y evolutivas de la época, derivadas de los trabajos independientes del antropólogo alemán Blumenbach y del biólogo Charles Darwin, en las que se establecía el posible origen de esta enfermedad con base a una involución o retroceso a un estado filogenético más primitivo, involucrando la participación de enfermedades como tuberculosis o sífilis como factores para que las mujeres caucásicas tuvieran hijos mongoles, considerándolos entonces de

una raza menos evolucionada²⁹.

En 1909, G. E. Shuttleworth, sugiere la edad materna avanzada como factor de riesgo para el SD. En 1932, Petrus Johannes Waardenburg propone la posibilidad de un reparto anormal de los cromosomas como posible causa de este síndrome²⁹.

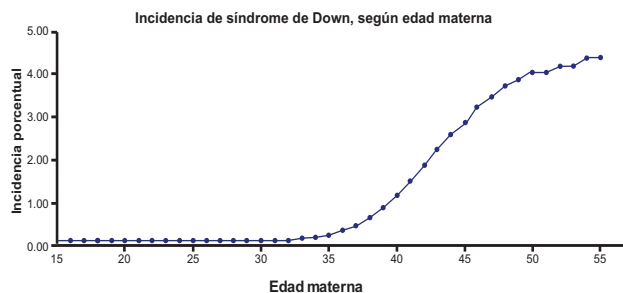


Figura 2. Curva de edad materna contra incidencia del síndrome de Down. Se aprecia cómo a partir de los 35 años de edad, el riesgo de trisomía aumenta de 1/1000 (0.1 %) a los 29 años de edad, a 1/350 a los 35 años, hasta 1/25 (4.0%) a los 50 años de edad o más (National Down Syndrome Society en 2012²).

Pero no fue hasta 1958, que el entonces joven médico francés Jérôme Lejeune, demuestra la existencia de una tercera copia del cromosoma 21 en el cariotipo de los pacientes con SD, publicándolo por primera vez en 1959, en coautoría con el profesor Raymond Turpin y la doctora Marthe Gautier, proponiendo un cambio de nombre para el síndrome de Down por el de trisomía 21. En ese mismo año y de manera independiente, un equipo británico encabezado por la doctora Patricia Jacobs describió también la presencia de la trisomía del cromosoma²⁹. En 1960 y 1961 Penrose describió el primer caso de SD por translocación heredada y en 1961, Clarke reportó por primera vez un caso de SD mosaico³¹.

En ese mismo año, 1961, un grupo de 19 genetistas escribió al editor de la revista “*The Lancet*” para sugerir un cambio en la nomenclatura del síndrome y así evitar seguir utilizando el término de “*idiotia mongoloide*”, “*mongolismo*” o “*mongol*”, pero fue hasta 1964 cuando el editor publicó que: “*el nombre de síndrome de Down es una alternativa adecuada....*”. Por último en 1965, la Organización Mundial de la Salud (OMS) eliminó oficialmente las referencias al término de “*mongolismo*” en atención a la solicitud del delegado de la República popular de Mongolia²⁹.

El origen de la trisomía del cromosoma 21

El síndrome de Down es causado por presencia, completa o parcial^{1,8,9,12}, de una tercera copia del cromosoma 21 humano (Hsa21). Los tres tipos citogenéticos principales de trisomía 21 son:

1. Trisomía 21 libre y homogénea: en el que hay una tercera copia completa del cromosoma Hsa21, presente en 92.5% de los recién nacidos con SD.
2. Trisomía 21 por translocación robertsoniana Dq21q, en la que sólo un fragmento del cromosoma Hsa21 está translocado; por lo general, al cromosoma 14 (14q21q), 21 o 22, reportada en 4.8% de los casos.
3. Trisomía 21 en mosaico, en las que el paciente tiene líneas celulares disómicas (normales) y otras trisómicas para el Hsa21, presente en 2.7% de los casos^{12,15}.

En los casos de trisomía completa, la aparición de material genético extra del Hsa21 se debe, en la mayoría de casos, a un proceso defectuoso de división cromosómica durante la gametogénesis llamado “no disyunción”, en el cual los materiales genéticos no logran separarse durante una de las dos divisiones meióticas, siendo más frecuente la alteración en la primera (73%) que en la segunda división meiótica^{8,9}.

La no disyunción se origina en el gameto femenino en el 93% y en el gameto masculino en el 5% de los casos. Sólo en un 2% de los casos, el origen de la alteración es mitótico en el embrión temprano⁸. La mala segregación de cromosomas durante la ovogénesis es muy frecuente, ocurre en alrededor del 10% de todas las meiosis, considerándose uno de los factores de riesgo principales para la pérdida del embrión en fases tempranas del embarazo³², se estima que alrededor del 23% de los abortos espontáneos se deben a la presencia de alguna trisomía cromosómica en el producto¹¹.

Aunque se desconoce con exactitud la causa de la no disyunción, se relaciona estrechamente con la edad materna cuando el origen de la alteración proviene del ovocito, debido principalmente, a que la ovogénesis es mucho más prolongada que la espermatogénesis e involucra un estado de latencia que puede durar varias decenas de años entre la *meiosis I* (MI) y la *meiosis II* (MII), ya que la primera división MI se da durante el desarrollo embrionario de la mujer, y la MII hasta después de la penetración del espermatozoide al óvulo durante la fecundación. Se ha sugerido que conforme avanza la edad de la mujer, se degradan con rapidez las proteínas celulares que forman el huso meiótico, que existe cohesión de la cromátides hermanas durante la anafase, lo que causa la no disyunción tanto en MI como en MII de la ovogénesis⁹.

La recurrencia de la trisomía 21 y del SD, está relacionada con el tipo de trisomía presentada y en casos de traslocaciones familiares, se relaciona al género del progenitor¹².

El Hsa21 es el cromosoma autosómico humano

más pequeño³³ con aproximadamente 33.5 Mb de longitud en su brazo largo^{24,33}. El número de genes que han sido reconocidos en el Hsa21 es superior a 400²⁵ y entre las proteínas que codifican dichos genes se han descrito factores de transcripción (18 genes), proteasas e inhibidores de proteasas (6 genes), proteínas de la vía de la ubiquitina (5 genes), interferones y proteínas de respuesta inmune (9 genes), Cinasas (10 genes), procesadores de RNA (5 genes), moléculas de adhesión (5 genes), canales iónicos (7 genes), receptores (5 genes) y proteínas que intervienen en el metabolismo energético (4 genes)^{24,33}.

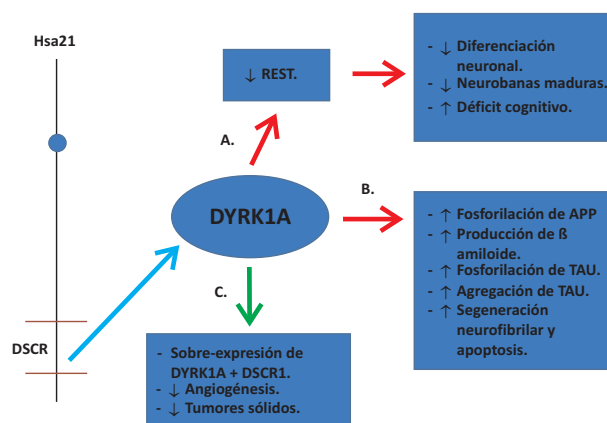


Figura. 3. Papel fundamental de DYRK1A en la fisiopatología del síndrome de Down. DYRK1A tiene una participación determinante en tres mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad: **A.** En el desarrollo del déficit cognitivo. A través de la disminución de la expresión de REST, que está inhibido por el mismo DYRK1A; la disminución de REST disminuye diferenciación neuronal, causa importante del déficit cognitivo^{25,26}. **B.** Presentación temprana de enfermedad de Alzheimer. Por la hiperfosforilación de la APP y de tau que determinan la neurodegeneración^{14,35,37,40}; y efecto benéfico como cofactor en la disminución de la angiogénesis. Junto con el gen DSCR1 (también presente en Hsa21) confiere protección contra el desarrollo de tumores sólidos^{21,43}.

La copia adicional del cromosoma 21 en el SD, genera una sobre-expresión de la mayoría de sus genes, resultando en niveles desregulados (incrementos o decrementos) de la expresión y producción de las proteínas codificadas por esos genes; así como, alteraciones en la regulación (positiva o negativa) de algunos genes ubicados en otro de los 22 cromosomas pero que dependen del Hsa21 para su correcta regulación^{14,24-26}.

Dentro del brazo largo del cromosoma Hsa21 (21q), que posee la mayor parte de los sitios de transcripción de genes de este cromosoma en su mitad más distal (21q22)³⁴, se ha descrito la existencia de una “región crítica para síndrome de Down” (DSCR, por sus siglas en inglés) que incluye porciones de bandas 21q22.2 y 21q22.3^{15,22,35}; una región pequeña de

aproximadamente 5.4 Mb que se cree, contiene la mayoría de genes responsables de muchas de las manifestaciones fenotípicas del SD²⁴, aunque se tiene evidencia certera de que no existe ningún *loci* único que pueda producirlas por sí sólo, sino que por el contrario, cada uno de los hallazgos clínicos de este síndrome, se asocian a genotipos más complejos^{15,22,34}.

En especial importante es el gen de la Kinasa 1A reguladora de la fosforilación de tirosina "Y" de especificidad dual (DYRK1A), localizado dentro de la DSCR del cromosoma 21 (21q22.2)²² cuyo estudio indica que la sobre expresión de este gen, parece ser un factor crítico para el desarrollo del déficit cognitivo en pacientes con SD²⁶, así como en aquellos con EA^{14,36}.

Las kinasas son proteínas con un papel clave en las vías de regulación de división y función celular³⁷. DYRK1A facilita la fosforilación de numerosos sustratos en el citosol, citoesqueleto, sinapsis y núcleo de células, se encuentra sobrerregulada en varios tejidos para el desarrollo del SD, en especial en el cerebro^{14,25}.

Se sabe que DYRK1A interactúa con diversas proteínas nucleares del citoesqueleto y sinapsis, incluyendo algunos factores de transcripción y empalme^{14,35}. Se ha reportado que el incremento en la dosis del gen DYRK1A deriva directamente en el decremento de 30 a 60% del nivel de expresión del factor de transcripción silenciador de RE 1 (REST)²⁶, necesario tanto para mantener la pluripotencia de las células del sistema nervioso como para facilitar la diferenciación neuronal, ya que modula la expresión de genes que codifican canales iónicos, proteínas de sinapsis y receptores de neurotransmisores, organizando primero activación de la transcripción de estos genes durante la diferenciación neuronal, funcionando como silenciador o activador de transcripción según el caso^{25,26}.

La activación de REST es indispensable para la transición de células madre embrionarias a progenitoras neuronales (NPC's) y después a neuronas maduras²⁶.

Se han identificado al menos 239 genes desregulados debido a la sobre-expresión de DYRK1A a través del complejo regulador de cromatina REST (disminuido por acción de DYRK1A) implicando a esta vía en esta forma hereditaria de retraso mental y sugiriendo un papel crítico de esta kinasa en la patología neuronal^{14,26}.

Canzonetta, et al, han demostrado que inhibiendo la tercera copia de DYRK1A se rescata la expresión de REST a niveles normales. También se ha demostrado que las células madre embrionarias con trisomía 21 muestran expresión prematura de algunos factores de transcripción como Oct4, Nanog y Sox2, llevando a las células a una diferenciación endodérmica y mesodérmica temprana, contribuyendo de manera crítica en la fisiopatogenia del SD²⁶.

Afección fenotípica y en SNC. La afección clínica y el grado de alteración fenotípica de pacientes con SD dependen de la variabilidad genética de cada individuo para la regulación de expresión de los genes (Hsa21 y no Hsa21) y del nivel de producción de ciertas proteínas codificadas en ellos^{24,25}.

Las alteraciones genéticas causadas por trisomía del Hsa21, se reflejan fenotípicamente en hallazgos típicos del SD, destacando la reducción en el tamaño y peso del cerebro, con neuronas más pequeñas y en menor número, con disminución en volumen de lóbulos frontales y temporales; una distribución neuronal anormal, así como un árbol dendrítico reducido, anormalidades que favorecen la presencia del retraso mental^{14,38}.

Se ha reportado que el cerebro de pacientes adultos con SD es aproximadamente 20% más pequeño que los adultos normales, esta reducción se aprecia desde el 4^{to} y 5^{to} mes de gestación³⁸, apreciándose una disminución en el número de células en división en especial en áreas como el giro dentado y materia blanca periventricular, llegando a observarse una reducción de entre 20 y 50% en el número de neuronas entre el nacimiento y 5 años de edad³⁸, evidenciando por resonancia magnética (RM) una disminución de tamaño en hipocampo y lóbulos temporales y cerebelo³⁸.

Asimismo, se observa por resonancia magnética que las áreas de materia gris subcorticales se encuentran preservadas en contraste con la disminución de volumen cortical, pudiendo evidenciar una disociación entre el desarrollo de las áreas corticales y subcorticales³⁸.

Enfermedad de Alzheimer en pacientes con síndrome de Down

El doctor George Jervis en 1948; fue el primero en reportar la relación entre el SD y la EA¹⁵. Desde entonces se sabe que los pacientes con SD tienen un riesgo elevado de presentar tempranamente esta demencia.

Se estima que la prevalencia de EA en pacientes con SD a la edad de 35 años es del 25%, mientras que en aquellos con edades de 60 años o más, es de hasta en un 75%^{14,15}.

La detección y atención temprana de las principales comorbilidades del SD, la esperanza de vida de estos pacientes se ha incrementado de manera importante¹⁷. Este incremento en la longevidad ha evidenciado la presencia de alteraciones cerebrales muy similares a las de la EA pero con inicio temprano, aunque también se ha demostrado que el riesgo de presentar EA para los pacientes adultos con SD, no es del 100% como se sugería con antelación¹⁵.

La EA asociada al SD, tiene los mismos síntomas que la EA en población general, pero inicia alrededor de la tercera década de la vida, observándose en el cerebro de los pacientes con estas dos condiciones, amiloidosis β vascular, pérdida de neuronas y degeneración neurofibrilar, favoreciendo la pérdida de sinapsis, atrofia cerebral y demencia^{14,15,25,36,37}.

El diagnóstico de la EA asociada a SD no resulta sencillo debido a que en las personas sin SD que desarrollan EA se observa una clara pérdida de funciones mentales que van limitando la autosuficiencia del paciente, pero en el SD existe un déficit cognitivo previo, complicando la evaluación médica. De manera que la mejor forma de integrar un diagnóstico es documentando la pérdida significativa de funciones mentales superiores en el paciente con SD, en comparación con su estado previo de salud¹⁵.

La proteína precursora de amiloide (APP), conocido factor de riesgo para el desarrollo de EA, se codifica también en el cromosoma Hsa21, localizándose en la mitad proximal del brazo largo de este cromosoma (21q21.3)^{15,23} se ha demostrado la asociación directa entre el inicio temprano de la demencia, la amiloidosis β y triplicación del cromosoma o de pequeños fragmentos de Hsa21, que incluyan al gen de la APP^{14,23,25,39}. Se ha observado que la sobre expresión del gen de APP se asocia con el incremento en niveles de β amiloide en el cerebro de fetos con trisomía 21, así como el desarrollo de placas de β amiloide en alrededor de la mitad de los pacientes con SD menores de 30 años de edad¹⁴.

Pero interesantemente, no es indispensable la sobre expresión de APP para presencia de placas β amiloides. Se ha reportado en modelos animales, que la simple sobre expresión de DYRK1A incrementa la fosforilación de APP y esta a su vez, promueve la producción del β amiloide, terminando en degeneración neurofibrilar^{14,35}.

En el SD se observa amiloidosis con placas difusas, amorfas y no fibrilares, que pueden aparecer desde los 8 años de vida³⁴, contrastando con presencia de placas densas en la EA esporádica.

Los sitios más frecuentes donde se han observado depósitos tempranos de β -amiloides corresponden al hipocampo, áreas parahipocámpicas y giro temporal inferior. Algunos estudios reportan presencia de depósitos de β -amiloides en los surcos superficiales de la corteza frontal, con una subsecuente transición hacia áreas corticales más profundas a través de los años³⁸.

DYRK1A incrementa la placa amiloide a través de la hiperfosforilación de la unidad asociada a tubulina (*tau*), proteína implicada en la iniciación y ensamblado de los microtúbulos en citoesqueleto, específicamente asociada a los microtúbulos de axones^{14,37}.

La hiper fosforilación de *TAU* lleva a su agregación y pérdida del ensamblado de microtúbulos. *TAU* no puede así mantener el transporte neuronal mediado por microtúbulos. Por último, la agregación de *TAU* resulta en degeneración neurofibrilar, fenómeno observado de manera mucho más pronunciada en las neuronas de los pacientes con SD que en aquellos con EA esporádica⁴⁰, y muerte neuronal por apoptosis^{14,37}. La sobre expresión de DYRK1A contribuye de manera directa con el inicio temprano de neurodegeneración, amiloidosis β , de la pérdida de neuronas y consecuentemente demencia en el SD¹⁴.

Aunque se ha observado que en el cerebro de fetos con SD la concentración de la proteína DYRK1A es normal, en muestras de corteza cerebral de adultos con SD se observa un incremento de 50% en la expresión de esta cinasa; a pesar de que se ha reportado un incremento en la inmunorreactividad de DYRK1A en estudios de inmunoensayo en neuronas de neocorteza, hipocampo y de corteza entorrinal de pacientes con enfermedades neurodegenerativas con hiperfosforilación de *tau*, tales como EA esporádica, EA en el SD y enfermedad de *PICK*, interesantemente se ha observado que los nudos neurofibrilares positivos a DYRK1A están presentes en todos los individuos con SD y EA, en mucho mayor medida, pero sólo están presentes en un 60% de los pacientes con EA esporádica, evidenciando una vez más que el incremento en los niveles de la proteína DYRK1A ligados a la sobre expresión de su gen, se presenta como el principal factor para distinguir el patrón y las consecuencias de la hiperfosforilación de *TAU* en EA tanto en el SD, como EA esporádica, ya que se relaciona con aparición y progresión de la degeneración neurofibrilar en el SD^{14,40}.

Adicionalmente se tienen reportes que indican que DYRK1A puede contribuir con otros tipos de neurodegeneración, entre los que se encuentran: agregación de α -synucleína y fibrilización en cuerpos de Lewi, generando un efecto proapoptótico por efecto de la fosforilación de α -synucleína mediada por DYRK1A; degeneración gránulovacuolar en las neuronas piramidales del hipocampo; y degeneración de neuronas y astrocitos con deposición de cuerpos amiláceos positivos a DYRK1A, observándose todo esto en pacientes con SD y EA, EA sin SD o con otras patologías neurodegenerativas¹⁴.

El factor de transcripción ETS2, enzima de escisión del sitio β de APP, S100- β , factor inducible por estrés de la región crítica para SD y la dismutasa-superóxido (SOD), son algunos otros genes codificados en el cromosoma Hsa21 que también se presume que están implicados en la patogénesis de la EA asociada a SD³⁸.

Autismo y síndrome de Down

Se sabe que entre el 1 y el 11% de pacientes con SD padecen autismo⁴¹, siendo éste uno de los padecimientos psiquiátricos más frecuentes en el SD.

El diagnóstico de autismo en pacientes con SD es difícil pues no siempre son observables algunos estereotipos o alteraciones en el comportamiento del paciente; sin embargo, se observa alta frecuencia de ansiedad y aislamiento social, resistencia al cambio, así como algunos rasgos de personalidad obsesiva. En estos pacientes queda manifiesta la dificultad para adquisición de habilidades adaptativas⁴¹.

Los niños con SD y autismo presentan mayor alteración cognitiva⁴¹ y aunque aún no se tiene una explicación fisiopatológica sólida, reportes recientes muestran que los pacientes con SD y autismo incrementan el volumen de materia blanca en cerebelo y en tronco cerebral comparado con aquellos con SD sin autismo demostrado por resonancia magnética⁴¹.

En el análisis genético del autismo, se ha revelado la participación de varios genes involucrados con muchas funciones cerebrales a través de alteraciones en diversas proteínas de membrana, de sinapsis, postsinápticas, de citoesqueleto, moléculas de adhesión celular en neuronas y de señalización celular, entre las que se encuentran la propia DYRK1A, así como KATNAL2, CHD8, SCN2A y POGZ, algunas de ellas con mutaciones relacionadas a edad avanzada de los padres y cuyas alteraciones derivan en deterioro del neurodesarrollo, contribuyendo como factor de riesgo para el autismo⁴², aunque no se ha encontrado ningún gen directamente asociado con esta enfermedad.

	Alzheimer esporádico	SD + Alzheimer
Edad de inicio	65 años en promedio	30 años en promedio
Prevalencia	19% población entre 75 y 84 años en Estados Unidos de Norteamérica	25% a los 35 años 75% a los 65 años
Pérdida de memoria	Presente y progresiva	Difícil de diagnosticar
Irritabilidad y ansiedad	Frecuente	Poco frecuente
Afasia, agnosia y apraxia	Frecuente	Frecuente
Confusión y desorientación	Frecuente	Frecuente
Presencia de amiloidosis	Principalmente en lóbulos temporales	Hipocampo, áreas parahipocámpales y giro temporal inferior.
Nudos neurofibrilares-inmunoreactivos a DYRK1A	60% de los casos	100% de los casos

Figura 4. Comparación entre enfermedad de Alzheimer esporádica y enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down.

Cáncer y SD

Los patrones de presentación de cáncer en pacientes con SD son diferentes al resto de la población, lo que sugiere una clara inhibición de algunos tipos de cáncer por presencia de la tercera copia del cromosoma Hsa21. Paralelamente, los pacientes con SD tienen un incremento del 10 al 20% de desarrollar leucemia mieloide aguda, en particular del subtipo mielocarioblástica^{21,43}.

Inhibición de tumores sólidos en el SD: a pesar de que en los pacientes con SD se pueden observar tumores como linfomas y retinoblastomas; el análisis de reportes de grandes poblaciones de pacientes ha demostrado una ocurrencia significativamente menor de tumores sólidos en aquellos individuos con SD²¹.

En especial se han asociado cuatro genes del Hsa 21 con la inhibición tumoral:

- a. La proteína S100-β, secretada tanto por células gliales como por células no neuronales en el sistema nervioso periférico, que puede inhibir el crecimiento y producir muerte en líneas celulares de retinoblastoma²¹.
- b. El gen COL18A1, que codifica la proteína endostatina, conocida por su efecto antiangiogénico e inhibidor del desarrollo tumoral²¹.
- c. El gen DSCR-1, el gen regulador de la calcineurina 1 (RCAN1), que bloquea la progresión tumoral suprimiendo la señalización angiogénica mediada por el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) a través de la vía de la calcineurina^{21,43}, cuya asociación al gen DYRK1A, se asocia a la disminución drástica de la angiogénesis⁴³.
- d. Por último, el proto-oncogen ETS2, que confiere protección contra el desarrollo de tumores intestinales²¹.

Leucemias en SD: la mayoría de casos de leucemia relacionada con SD en niños, corresponden a leucemia mielocarioblástica aguda (AMKL), un subtipo raro.

Se sugiere que la trisomía Hsa21 contribuye directamente a la transformación maligna de las células hematopoyéticas, por la presencia de genes ETS, ERG y ETS2 dosis-sensibles, que favorecen la proliferación de megacariocitos y porque la carga trisómica de Hsa21 incrementa el estrés oxidativo con un consecuente metabolismo del folato alterado que predispone a la adquisición de mutaciones somáticas del gen GATA1, un

factor de transcripción ligado al cromosoma X que resulta esencial para la diferenciación de eritrocitos y megacariocitos, alterados en casi todos los casos de AMKL y SD, en contraste con aquellos casos de AMKL sin SD^{18,20}.

Se ha identificado una región crítica para leucemia en el cromosoma Hsa21, de 8.35 Mb, que contribuye a elevar el riesgo de desarrollar desorden mieloproliferativo transitorio (TMD, por sus siglas en inglés), un desorden bien reconocido como una preleucemia clonal caracterizada por acumulación de megacarioblastos inmaduros en hígado y sangre periférica del recién nacido, presente en aproximadamente el 10% de los neonatos con SD. Esta región incluye los oncogenes RUNX1, ERG y ETS2¹⁸.

Después de un periodo de latencia que va de uno a cuatro años, el 20 a 30% de los niños que padecieron TMD desarrollan AMKL cursando con anemia, trombocitopenia, mielofibrosis, organomegalia, lesiones óseas severas y leucocitosis¹⁸.

Se ha observado que los niños con SD y AMKL muestran excepcionales rangos de curación y supervivencia. La aplicación subcutánea de dosis bajas de arabinósido de citosina, induce remisión en casi todos los casos de AMKL y TMD sin presentar toxicidad aunque también son más vulnerables a la toxicidad de otros agentes quimioterapéuticos^{18,20}.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico de SD se puede establecer desde antes del nacimiento a través de la observación de las características fenotípicas por ecografía confirmando por cariotipo.

Las alteraciones neurológicas, del comportamiento y los problemas psiquiátricos, son altamente frecuentes en los pacientes con SD. Se pueden observar convulsiones en un 5 a 13% de los casos, con un patrón bimodal de presentación. El 40% de los pacientes presentan crisis convulsivas antes del primer año de edad, por lo general de tipo espástico, y otro 40% de los casos desarrolla crisis convulsivas hacia la tercera década de vida, casi siempre de tipo tónico-clónicas o mioclónicas^{13,44}. La demencia asociada al desarrollo temprano de la EA en pacientes con SD, es altamente frecuente, entre 50 y 70% de los pacientes con SD presenta la enfermedad a los 60 años^{13,25,44,45}.

Entre las comorbilidades más frecuentes se encuentran, principalmente, las malformaciones congénitas cardíacas (MCC), presentes en 44 a 58% de los pacientes, en especial los defectos del septo aurículo-ventricular y los defectos de la pared interventricular presentes en 54 y 33% de los casos de MCC respectivamente^{16,17} y las malformaciones congénitas del tracto

gastrointestinal (atresia esofágica, estenosis pilórica o duodenal, páncreas anular, atresia anal y megacolon), observadas en 4 a 10% de los casos, con sus consecuentes desbalances nutricionales, por lo que los pacientes pueden presentar retraso en el desarrollo^{12,13}. El diagnóstico temprano y la pronta intervención médica o quirúrgica incrementan significativamente las posibilidades de éxito y esperanza de vida del paciente¹³.

Más de la mitad de los individuos con síndrome de Down tienen alteraciones oculares como estrabismo (20 a 47%), *nistagmo* (11 a 29%), catarata congénita (4 a 7%), catarata adquirida (3 a 15%) y errores de refracción (43 a 70%). Además, del 60 al 80% de ellos tienen un déficit auditivo^{12,13}.

Los problemas respiratorios son la principal causa de hospitalización de los niños con SD, por lo general las estadías nosocomiales son más largas que las de niños sin SD¹³. La obesidad, disfunciones de tiroides y problemas óseos tienen una alta incidencia en estos pacientes con 30 a 35%, 28 a 40% y 10 a 30%, respectivamente¹³.

Diagnóstico prenatal: los métodos auxiliares para el diagnóstico prenatal del síndrome de Down incluyen desde marcadores séricos hasta estudios ultrasonográficos y su uso dependerá de los factores de riesgo específicos de cada pareja y del momento del embarazo en que sean indicados, pues como señala la Guía de práctica clínica: “diagnóstico prenatal del síndrome de Down”, publicada por la Secretaría de Salud del Gobierno Federal de México en el 2011: “el objetivo principal del diagnóstico prenatal no es la interrupción del embarazo *per se* ante la detección de uno de tantos defectos posibles, sino la detección y manejo oportuno de un feto con problema para mejorar, en la medida de las posibilidades, su supervivencia y calidad de vida posnatal⁴⁶”.

El diagnóstico prenatal confirmatorio del SD se realiza a través de procedimientos invasivos en los que se realiza un cariotipo a las células cultivadas obtenidas de las vellosidades coriónicas o células fetales periféricas⁴⁶.

Los métodos de diagnóstico prenatal presuntivo de SD son la presencia de niveles elevados de alfa fetoproteína y la detección de translucencia nuchal por ultrasonografía. Los métodos confirmatorios son el ultrasonido de alta definición, alfa fetoproteína expandida, y la realización de cariotipo.

Manejo del paciente y terapias disponibles

La esperanza de vida de los pacientes con SD se ha incrementado con rapidez en las últimas décadas,

llegando a rebasar los 55 años de edad en países desarrollados²⁵. Esto, gracias al tratamiento quirúrgico temprano de las malformaciones cardíacas y gastro-intestinales¹³. Una vez superado el primer año de vida, tiempo en el que se presenta la mayor probabilidad de muerte en niños con SD debida a sus comorbilidades cardíacas, el reto es mantener un correcto balance entre vigilancia y tratamiento de otras alteraciones que se presentan a lo largo de su vida^{13,47}.

Una vez confirmado el diagnóstico de SD y la identificación de posibles comorbilidades, la relación entre el médico y la familia del paciente¹³ deberá ser interdisciplinario, e incluir a los especialistas necesarios para atender las necesidades del paciente, propias de las comorbilidades que presente. Deberán participar de manera coordinada: médicos especialistas, psicólogos, educadores especiales, terapeutas físicos, del lenguaje, ocupacionales y trabajadores sociales⁴⁷.

En algunos casos, dependiendo del grado de retraso mental, algunos pacientes con SD pueden acudir a escuelas con programas regulares de estudio; aunque en la mayoría de los casos, la educación deberá llevarse a cabo en centros especializados para lograr un mayor aporte en su desarrollo que sea, al mismo tiempo, adecuado a sus condiciones.

En la actualidad, no existe terapia específica para el SD, por lo que el manejo de las comorbilidades deberá ser indicado y supervisado por el especialista dependiendo del caso.

En cuanto a la terapia física, ésta debe estar enfocada a desarrollar y ejercitar las habilidades motoras del paciente, su fuerza muscular y a mejorar su postura y balance. Por su parte, la terapia de lenguaje será fundamental para desarrollar y mejorar las habilidades de comunicación y desarrollar un lenguaje más efectivo⁴⁷.

Con la terapia ocupacional, el paciente desarrollará habilidades para lograr mayor independencia para comer, vestirse, escribir e incluso usar una computadora, etc. También, desarrollará habilidades que le permitan elegir y estudiar incluso una carrera profesional o conseguir un empleo⁴⁷.

Modelos de estudio del SD

Los retos más importantes para los investigadores en este campo son; primero, terminar de entender la patogénesis del SD, ubicándola como una entidad sumamente compleja en la que intervienen de manera directa o indirecta, las alteraciones en cientos de genes comprometidos por la presencia de una tercera copia del cromosoma Hsa21; y, en segundo lugar, desarrollar alternativas terapéuticas que permitan minimizar el déficit cognitivo de los pacientes con SD, así como su riesgo

a presentar afecciones cardíacas e intestinales, evitar las muertes tempranas por leucemia y demás condiciones de salud observadas en los pacientes con SD.

Gracias al estudio comparativo del genoma humano, se sabe que existe homología entre el cromosoma Hsa21 y los cromosomas 16, 17 y 10 en el ratón (Mmu16, Mmu17 y Mmu10)²⁷, lo que ha permitido desarrollar diversos modelos murinos que presentan alguna o varias de las manifestaciones fenotípicas propias de la trisomía 21 humana, generando modelos de estudio sumamente útiles tanto para entender la fisiopatología de la enfermedad, como para el diseño y prueba de alternativas terapéuticas específicas para este padecimiento (figura 5).

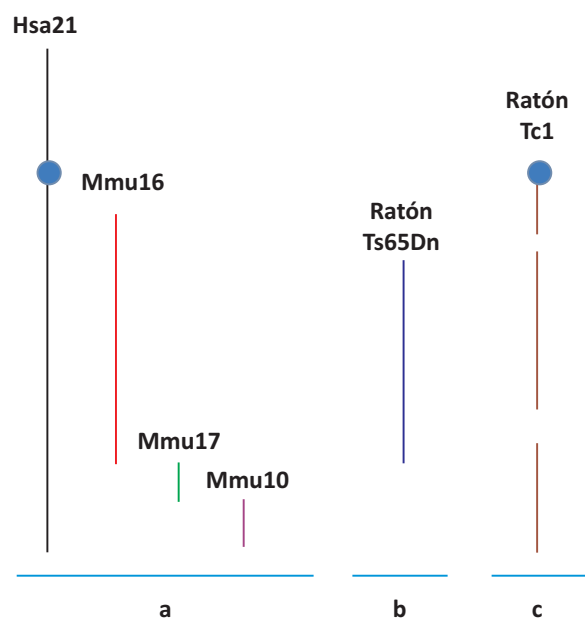


Figura 5. Representación gráfica de: **a.** Homología entre el cromosoma 21 humano (Hsa21) y los cromosomas 10, 16 y 17 de ratón (Mmu10, Mmu16 y Mmu17; respectivamente). **B.** Representación del cromosoma artificial de ratón Ts65Dn, obtenido de un fragmento del cromosoma Mmu16 de ratón. Este es el cromosoma artificial más utilizado por dar un fenotipo similar al Down en ratón. **C.** El cromosoma artificial de ratón Tc1 obtenido de tres fragmentos de cromosoma murino: el Mmu 16, Mmu 17 y Mmu 10. Este cromosoma Tc1 es muy similar al brazo largo del cromosoma 21 humano^{27,28}. Se han construido otros cromosomas artificiales, poco utilizados y que no se muestran en esta figura^{27,28}.

Hoy se cuenta con modelos murinos que en su construcción triplican parte de los genes codificados en el cromosoma Hsa21 a través de la trisomía parcial de los cromosomas 16, 17 y 10 del ratón²⁷, que presentan genes y alteraciones fenotípicas muy similares al SD: déficit neurológico, problemas de aprendizaje y deformación craneofacial, entre otras^{27,28}.

Existen alrededor de 552 genes en el brazo largo del cromosoma Hsa21 y 166 de estos son ortólogos con los genes localizados en las regiones sintéticas de los cromosomas de ratón Mmu16 (110 genes), Mmu17 (19 genes) y Mmu10 (37 genes)²⁷.

El modelo murino para SD llamado Ts65Dn, presenta una trisomía parcial del cromosoma Mmu16 y en la actualidad es el más usado y el que mejor caracteriza el patrón fenotípico del SD, incluyendo el déficit cognitivo y las alteraciones neuroanatómicas, siendo el modelo animal con mejor validación para esta patología²⁷. Contiene aproximadamente 92 genes ortólogos con el cromosoma Hsa21 del humano aunque también es trisómico para Mmu17 en aproximadamente 10Mb que corresponden a cuando menos 60 genes no homólogos con Hsa21, lo que disminuye su validación de construcción²⁷.

El modelo de ratón para SD más completo en cuanto a validación de construcción es el modelo murino llamado Tc1, en el que las regiones sintéticas Hsa21 de los cromosomas de ratón Mmu16, Mmu17 y Mmu10 están triplicadas²⁷. Este ratón Tc1 incluye la copia relativamente más completa del cromosoma Hsa21, y desarrolla varios de los fenotipos más relevantes observados en el SD²⁷, por lo que resulta en particular útil para el abordaje científico de la enfermedad.

Actualmente existen nuevos modelos de ratón para SD cuya alteración genética es puntual, como el caso del modelo TgDyrk1a, transgénico sólo para el gen de la cinasa 1A reguladora de la fosforilación de tirosina "Y" de especificidad dual (DYRK1A)²⁶ o el ratón transgénico para el gen de la proteína precursora de amiloide (APP)²⁸, entre muchos otros.

Desarrollo de terapia molecular para SD

El interés en el desarrollo de alternativas terapéuticas específicas para síndrome de Down, se ha centrado de manera importante en mejoramiento de capacidades cognitivas y de aprendizaje de individuos con este padecimiento.

En el tratamiento del déficit cognitivo en el SD, un número importante de componentes han sido probados y algunos han mostrado mejora en la capacidad de aprendizaje en modelos de ratón Ts65Dn.

Los inhibidores selectivos de la recaptura de Serotonina (ISRS) han sido probados como posible tratamiento para el SD en ratones Ts65Dn, con resultados favorables. Tras el tratamiento crónico de los ratones Ts65Dn con fluoxetina, estos mostraron un incremento en la neurogénesis, con una recuperación en la proliferación neuronal, al tiempo que se restableció el nivel de

expresión de los receptores 5-HT (receptores de serotonina) y del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), disminuidos en los ratones Ts65Dn sin tratamiento^{48,49}.

En los ratones Ts65Dn se ha documentado de manera sólida la inhibición excesiva de la neurotransmisión GABAérgica⁴⁸. El tratamiento crónico de estos ratones con picrotoxina (PTX) o pentilente-trazol (PTZ), antagonistas GABA no competitivos que inhiben los receptores de GABA reduciendo la inhibición del ácido gamma-aminobutírico en el hipocampo, mejoró el déficit de aprendizaje y memoria⁴⁸, pero sin mejoría en la actividad locomotora⁴⁸.

La capacidad de aprendizaje y memoria, así como, el aprendizaje espacial en ratones Ts65Dn, también mejoraron con memantina, un antagonista no competitivo del receptor del ácido N-metil-D-aspartico (NMDAR) de canal abierto, que reduce la activación anormal de la neurotransmisión del glutamato^{39,48}, recién aprobado por la FDA en Estados Unidos de Norteamérica para su uso como terapia para demencia en EA^{50,51}.

En el SD, los niveles de los péptidos intestinales vasoactivos (VIP) están alterados, observándose un incremento en los niveles sanguíneos de estos péptidos en los pacientes recién nacidos con SD, así como en el cerebro de los ratones Ts65Dn. Se ha reportado también que el bloqueo de los VIP durante la embriogénesis deriva en hipotonía y retraso en el crecimiento y desarrollo, presente tanto en humanos con SD como en ratones Ts65Dn^{48,49,52}.

La estimulación de los astrocitos a través de los VIP resulta en la liberación de numerosos factores neurotróficos entre los que se encuentran la proteína dependiente de la actividad neuroprotectora derivada de la glía (ADNP, por sus siglas en inglés) y el factor neurotrófico dependiente de actividad (ADNF), que han demostrado tener propiedades neuroprotectoras⁵².

Investigaciones recientes han demostrado que los fragmentos activos de los factores neurotróficos liberados por los astrocitos bajo la estimulación de los péptidos intestinales vasoactivos NAP (NAPVSIPQ, Asn-Ala-Pro-Val-Ser-Ile-Pro-Gln) y SAL (SALLRSIPA, Ser-Ala-Leu-Leu-Arg-Ser-Ile-Pro-Ala), que son fragmentos activos de ADNP y de el ADNF, tienen un alto potencial terapéutico, si se administran en dosis femtomolares, contra una amplia variedad de agresiones neuronales⁵³, previniendo el retraso en el desarrollo neuronal y el déficit glial propio del SD⁵², mejorando el déficit de aprendizaje y memoria en ratones Ts65Dn⁵⁴, incluso como tratamiento prenatal⁵⁵.

La inyección intraperitoneal de ambos péptidos en hembras embarazadas entre los días 8 y 12 de gestación, mostró que los ratones tratados prenatalmente

mostraban mejoría estadísticamente significativa en la capacidad de aprendizaje, similar a la de los ratones normales⁵⁵. Se ha reportado además, que la administración prenatal de NAP y SAL incrementa la expresión de las subunidades NR2A y Nr2B del ácido N-metil-D-aspartico, así como la subunidad GABA(A)beta3 de GABA en los ratones modelos de SD adultos a niveles similares a los controles, sugiriendo que a través de estas vías como NAP y SAL mejoran los indicadores de desarrollo⁵⁶.

Otras dos virtudes de los péptidos NAP y SAL son que cruzan la barrera hematoencefálica⁵⁷ y fáciles de sintetizar, lo que los hace candidatos atractivos para ser usados como terapia para prevenir el SD, el síndrome de X frágil y otras condiciones asociadas con retraso mental, proponiéndose su uso, incluso para el manejo de EA ya que estos dos péptidos han mostrado también capacidad protectora contra la toxicidad de la proteína β -amiloide al inhibir su agregación⁵⁷. También se ha demostrado en modelos de *Drosophila* para patología de *Tau*, que NAP funciona como fármaco estabilizador de los microtúbulos, previniendo y revirtiendo la presentación de fenotipos relacionados con la disfunción de estas estructuras, tal como ocurre en EA, lo cual refuerza la hipótesis de su uso en el tratamiento de demencia⁵⁸.

Bioética en Down

Dado la discapacidad mental causada por el síndrome de Down, no queremos dejar de mencionar, el difícil tema bioético en el diagnóstico prenatal y la discriminación que sufren estos pacientes. En países con alto nivel económico, la gran mayoría de los fetos diagnosticados con SD son abortados. Este aborto se realiza en estadios avanzados del embarazo, pues su diagnóstico se realiza hasta el segundo trimestre del embarazo. Inclusive en algunos países ya se permite el infanticidio en los recién nacidos con SD no diagnosticados en período prenatal.

La doctora Asch, especialista en bioética de la discriminación hacia los discapacitados, comentaba: *"algunas voces de genetistas, colaboradores del Proyecto Genoma Humano, bioeticistas y de varios campos científicos, argumentan que en un mundo de recursos limitados, podemos disminuir los gastos relacionados con la discapacidad si todos los fetos diagnosticados con discapacidad fetal se les practica aborto"*⁵⁹.

El mismo James Watson, bien conocido por su descubrimiento de la estructura del ADN, y director del Proyecto Genoma Humano durante varios años, ha afirmado que *"...debemos ser más realistas, y debemos ver la discapacidad como el principal origen del comportamiento antisocial"*⁶⁰.

El primer problema que enfrentan los pacientes

con SD, son los pobres avances en el tratamiento de la enfermedad, que aún no cuenta con ninguna terapia específica. Y, como comenta el doctor Smitha Nizar: *"paradójicamente vivimos en un mundo donde la tecnología médica avanzada se utiliza no para maximizar la vida de las personas con discapacidad, sino para prevenir su nacimiento, por medio de la terminación de la vida de los fetos diagnosticados con discapacidad"*⁶¹, y *paradójicamente es en los países con mayores recursos económicos donde suele aplicarse de manera masiva esta política*.

La doctora Adrienne Asch, quien era invidente, hace notar que la mayoría de los supuestos límites y problemas asociados con discapacidad son impuestos por discriminación y no por las limitaciones de la propia enfermedad. *"Existen aún grandes brechas en educación, empleo, salarios y participación social entre las personas con discapacidad y las que no la tienen"*⁵⁹.

El doctor Nizar refuerza esta idea: *"la perspectiva desde los derechos humanos de los discapacitados, muestra que estas leyes, políticas y programas niegan a las personas con discapacidad el derecho a la vida; por lo tanto hay una discriminación contra ellos, violando inclusive la Convención de las Naciones Unidas sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad"*^{61,62}. La grave discriminación a estos pacientes, hace que las mismas comunidades de discapacitados la cataloguen dentro de la categoría de genocidio genético⁶³.

Una causa de esta discriminación es que los juicios sobre la discapacidad de los pacientes con SD suele exagerarse: cada vez es más claro que los pacientes con SD tienen mayor capacidad intelectual de lo que se pensaba; muchos hablan dos idiomas, o han estudiado una carrera universitaria y la mayoría pueden realizar trabajos manuales y repetitivos, como panadería o repostería. La mayoría de niños con Down, son personas felices, que hacen felices a los que les rodean.

Afirmaciones como la de Watson culpando a los discapacitados como *"la principal causa del comportamiento antisocial"*⁶⁰, además de no tener fundamento crean una falsa percepción e incrementan la discriminación contra los discapacitados⁵⁹.

Las enfermedades con atención prioritaria para el tamizaje prenatal son síndrome de Down, espina bífida, fibrosis quística y síndrome de Frágil X, en todos ellos la discapacidad es de media a moderada. Los individuos con esas condiciones pueden vivir vidas buenas. Hay casos severos, pero el sistema médico tiende a subestimar sus capacidades funcionales y sobrestima la "carga" de esos ciudadanos⁶⁴.

Un buen ejemplo de esta subestimación lo demuestra dos encuestas realizada por el doctor Brian G. Skotko, et al^{65,66}. La primera dirigida a matrimonios con un hijo (a) con el síndrome de Down (SD). Entre 2,044

encuestados, mostró que contrario a lo que muchos creen, el 99% de los matrimonios reportaron amar a su hijo (a) con síndrome de Down: 97% están orgullosos de su hijo (a) con SD, 79% sienten que su vida cambió de manera positiva con la llegada de ese niño (a) en particular, sólo 5% se sienten apenados de tener un hijo con SD y sólo un 4% se arrepienten de tenerlo.

Opiniones similares se ven en el caso de los hermanos de niños con SD: entre 822 encuestados sobre lo que les representa tener un hermano con esa patología, 96% reportaron sentir afecto por su hermano (a) con SD, 94% sentirse orgullosos de su hermano con SD, menos del 10% se sienten avergonzados por su hermano con SD y menos del 5% expresó preferir tener un hermano sin SD. Un 88% consideró sentirse mejor persona a causa de sus hermanos con SD y la gran mayoría describió la relación con su hermano con SD como positiva y enriquecedora.

Como hemos visto en esta revisión, la investigación del SD está dando aportaciones importantes a la terapia no sólo de ésta sino también de otras enfermedades tan complejas como el Alzheimer, tumores sólidos, leucemias, retardo mental y autismo entre otras.

La experimentación de terapias moleculares con péptidos SAL y NAP dan una gran esperanza para la terapia del SD, pero su investigación aún tiene poco apoyo económico e institucional.

Concluimos esta sección bioética con una cita larga de la doctora Asch, pero que da luz en este complejo tema: *“mi oposición moral al diagnóstico prenatal y el aborto selectivo viene de la convicción de que la vida con discapacidad vale la pena y la creencia de que una sociedad justa debe apreciar y nutrir las vidas de todas las gentes, sin importar las dotes o cualidades que ellas reciben en la lotería natural. Mantengo estas creencias, porque hay abundante evidencia de que gente con discapacidades puede prosperar, aún en esta sociedad tan poco hospitalaria para ellos. Además, los discapacitados no sólo toman lo de otros, sino que ellos contribuyen positivamente en las familias, amigos y la economía. Ellos contribuyen no sólo a pesar de sus discapacidades, sino porque junto con sus discapacidades vienen otras características de personalidad, talento y humanidad que vuelven a la gente con discapacidad miembros completos de la comunidad moral y humana”*⁵⁹.

CONCLUSIONES

Los avances recientes en el SD son prometedores principalmente en cuanto a su fisiopatología y terapia molecular, que están aportando elementos clave tanto para conocer el funcionamiento de los cromosomas, así como en tres enfermedades muy importantes en el mun-

do actual: Alzheimer, trastornos del déficit cognoscitivo y una posible terapia o prevención de tumores sólidos; estas tres enfermedades crónico degenerativas causan una altísima morbi-mortalidad a nivel mundial. La eugenesia tan ampliamente aplicada como solución fácil al SD ha traído como consecuencia una carencia de investigación en este campo, pero los resultados prácticos tan alentadores en las pocas investigaciones que se continúan ponen de relieve la importancia de profundizar su estudio.

REFERENCIAS

1. Mégarbané A, Ravel A, Mircher C, Sturtz F, Grattau Y, Rethoré MO, et al. The 50th anniversary of the discovery of trisomy 21: The past, present, and future of research and treatment of Down syndrome. *Genet Med* 2009;11(9):611-6.
2. National Down Syndrome Society. ¿Qué es el síndrome de Down? 2012. <http://www.ndss.org/Resources/NDSS-en-Espanol/Sobre-de-Sindrome-de-Down/Que-es-el-Sindrome-de-Down/#sthash.3YdeERJV.dpuf>
3. Lejeune J, Gauthier M, Turpin R. Les chromosomes humains en culture de tissus. *C R Hebd Seances Acad Sci* 1959; 248(4):602-3.
4. Lejeune J, Gauthier M, Turpin R. Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *C R Hebd Seances Acad Sci* 1959;248(11):1721-2.
5. Hassold T, Abruzzo M, Adkins K, Griffin D, Merrill M, Millie E, et al. Human aneuploidy: Incidence, origin, and etiology. *Environ Mol Mutagen* 1996;28:167-75.
6. Parker S E, Mai C T, Canfield M A, Rickard R, Wang Y, Meyer R E, et al. Updated National birth prevalence estimates for selected birth defects in the United States 2004-2006. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88:1008-16.
7. Graves-Allen E, Freeman S B, Druschel C, Hobbs CA, O'Leary L A, Romitti P A, et al. Maternal age and risk for trisomy 21 assessed by the origin of chromosome nondisjunction: A report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects. *Hum Genet* 2009; 125(1):41-52.
8. Vraneković J, Božović I B, Grubić Z, Wagner J, Pavlinić D, Dahoun S, et al. Down syndrome: parental origin, recombination, and maternal age. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers* 2012;16(1):70-3.
9. Ghosh S, Feingold E, Kumar Dey S. Etiology of Down syndrome: Evidence for consistent association among altered meiotic recombination, nondisjunction and maternal age across populations. *Am J Med Genet A* 2009; 149A(7):1415-20.
10. Morris J K, Wald N J, Watt H C. Fetal loss in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 1999; 19:142-5.
11. Li LB, Chang KH, Wang PR, Hitara RK, Papayannopoulou T, Russell D W. Trisomy correction in Down syndrome induced pluripotent stem cell. *Cell Stem Cell* 2012; 11(5):615-9.
12. Guizar-Vázquez JJ. *Genética clínica. Diagnóstico y manejo de enfermedades hereditarias*. 3ª Edición. México, DF. Editorial el Manual Moderno, S.A. de C.V. 2001:127-8.
13. Weijerman M E, De Winter J P. The care of children with Down syndrome. *Eur J Pediatr* 2010;169:1445-52.
14. Wegiel J, Gong C, Hwan Y. The role of DYRK1A in neurodegenerative disease. *Febs J* 2011; 278(2):236-45.
15. Warren B, Zigman, Darlynnne A, Devenny, Sharon J, Krinsky-McHale, et al. Alzheimer's disease in adults with Down syndrome. *Int Rev Res Ment Retard* 2008; 1(36):103-45.
16. Vis J C, Duffels M G J, Winter M M, Weijerman M E, Cobben J

- M, Huisman S A, et al. Down syndrome: A cardiovascular perspective. *J Intellect Disabil Res* 2009; 53:419-25.
17. Weijerman ME, van Furth AM, Vonk-Noordegraaf A, van Wouwe JP, Broers CJ, Gemke RJ. Prevalence, neonatal characteristics and first-year mortality of Down syndrome: A national study. *J Pediatrics* 2008; 152:15-9.
 18. Khan I, Malinge S, Crispino J D. Myeloid leukemia in Down syndrome. *Crit Rev Oncog* 2011; 16:25-36.
 19. Alford K A, Reinhardt K, Garnett C, Norton A, Böhmer K, Von Neuhooff C, et al. Analysis of GATA1 mutations in Down syndrome transient myeloproliferative disorder and myeloid leukemia. *Blood* 2011; 118:2222-38.
 20. Klusmann J, Godinho F J, Heitmann K, Maroz A, Koch M L, Reinhardt D, et al. Developmental stage-specific interplay of GATA1 and IGF signaling in fetal megakaryopoiesis and leukemogenesis. *Genes & Development* 2010; 24:1659-72.
 21. Xavier AC, Ge Y, Taub JW. Down Syndrome and malignancies: A unique clinical relationship. *Journal of Molecular Diagnostics* 2009; 11(5):371-80.
 22. Toyoda A, Noguchi H, Taylor TD, Ito T, Pletcher MT, Sakaki Y, et al. Comparative genomic sequence analysis of the human chromosome 21 Down syndrome critical region. *Genome Research* 2002; 12:1323-32.
 23. Nikolaev S I, Deutsch S, Genolet R, Borel C, Parand L, UCLA C, et al. Transcriptional and post-transcriptional profile of human chromosome 21. *Genome Research* 2009; 19:1471-9.
 24. Sommer CA, Henrique-Silva F. Trisomy 21 and Down syndrome – a short review. *Braz J Biol* 2008; 68(2):447-52.
 25. Wiseman F K, Alford K A, Tybulewicz V L J, Fisher EMC. Down syndrome – recent progress and future prospects. *Human Molecular Genetics* 2009; 18:R75-R83.
 26. Canzonetta C, Mulligan C, Deutsch S, Ruf S, O'Doherty A, Lyle R, et al. DYRK1A-dosage imbalance perturbs NRSF/REST levels, deregulating pluripotency and embryonic stem cell fate in Down syndrome. *The American Journal of Human Genetics* 2008; 83:388-400.
 27. Rueda N, Flórez J, Martínez-Cué C. Mouse models of Down syndrome as a tool to unravel the causes of mental disabilities. *Neural Plasticity* 2012; 2012:1-26.
 28. Vacano G N, Duval N, Patterson D. The use of mouse models for understanding the biology of Down syndrome and aging. *Current Gerontology and Geriatrics Research* 2012; 2012:1-20.
 29. Asociación Down Araba - Isabel Orbe/DOWNberri. *Historia del síndrome de Down*. <http://downberri.org/recursos/historia-del-sindrome-de-down/>
 30. Cammarata-Scalisi F, Da Silva G, Cammarata-Scalisi G, Sifuentes-C A. Historia del síndrome de Down. Un recuento lleno de protagonistas. *Can Pediatr* 2010; 34(3):157-159.
 31. PulevaSalud. *Síndrome de Down: Historia y epidemiología*. http://www.pulevasalud.com/ps/contenido.jsp?ID=4028&TIPO_CONTENIDO=Articulo&ID_CATEGORIA=104863&ABRIR_SECCION=747&RUTA=1-747-1159-104863
 32. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: *Molecular Biology of the Cell*. 4th edition. New York: Garland Science. 2002. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26840/>
 33. Hattori M, Fujiyama A, Taylor T D, Watanabe H, Yada T, Park H S, et al. The DNA sequence of human chromosome 21. *Nature*. 2000; 405:311-319.
 34. Shapiro B L: The Down syndrome critical region. *J Neural Transm Suppl* 1999; 57:41-60.
 35. Park J, Chung K C. New perspectives of Dyrk1A role in neurogenesis and neuropathologic features of Down syndrome. *Exp Neurobiol* 2013; 22(4):244-8.
 36. Smith B, Medda F, Gokhale V, Dunckley T, Hulme C. Recent advances in the design, synthesis, and biological evaluation of selective DYRK1A inhibitors: A new avenue for a disease modifying treatment of Alzheimer's?. *ACS Chem Neurosci* 2012; 3:857-872.
 37. Tell V, Hilgeroth A. Recent developments of protein kinase Inhibitors as potential AD therapeutics. *Frontiers of Cellular Neuroscience* 2013; 7(Art. 189):1-8.
 38. Lott I T. Neurological phenotypes for Down syndrome across the life span. *Prog Brain Res* 2012; 197:101-21.
 39. Ahmed M, Dhanasekaran AR, Tong S, Wiseman F K, Fisher E M C, Tybulewicz V L J, et al. Protein profiles in Tc1 mice implicate novel pathway perturbations in the Down syndrome brain. *Human Molecular Genetics* 2013; 22(9):1709-24.
 40. Wegiel J, Dowjat K, Kaczmarek W, Kuchna I, Nowicki K, Frackowiak J et al. The role of overexpressed DYRK1A protein in the early onset of neurofibrillary degeneration in Down syndrome. *Acta Neuropathol* 2008; 116(4): 391-407.
 41. Dressler A, Perelli V, Bozza M, Bargagna S. The autistic phenotype in Down syndrome: Differences in adaptive behavior versus Down syndrome alone and autistic disorder alone. *Functional Neurology* 2011; 26(3):151-8.
 42. Pescosolido MF, Yang U, Sabbagh M, Morrow EM. Lighting a path: Genetic studies pinpoint neurodevelopmental mechanisms in autism and related disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2012; 14(3):239-52.
 43. Baek K H, Zaslavsky A, Lynch R C, Britt C, Okada Y, Siarey R J, et al. Down syndrome suppression of tumor growth and the role of the calcineurin inhibitor DSCR1. *Nature* 2009; 25,459(7250):1126-30.
 44. Lott I T. Neurological phenotypes for Down syndrome across the life span. *Prog Brain Res* 2012; 197:101-21.
 45. Zigman WB, Devenny DA, Krinsky-McHale SJ, Jenkins EC, Urv TK, Wegiel J, et al. Alzheimer's disease in adults with Down syndrome. *Int Rev Res Ment Retard* 2008; 1(36):103-45.
 46. Secretaría de Salud. *Diagnóstico prenatal de síndrome de Down*. México. 2011. www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html
 47. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. *What are common treatments for Down syndrome?* 2014. <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/down/conditioninfo/Pages/treatments.aspx>
 48. Ruparel A, Pearn M L, Mobley WC. Cognitive and pharmacological insights from the Ts65Dn mouse model of Down syndrome. *Curr Opin Neurobiol* 2012; 22(5):880-6.
 49. Gardiner K J. Molecular basis of pharmacotherapies for cognition in Down syndrome. *Trends Pharmacol Sci* 2010; 31(2):66 p1-16.
 50. Costa A C S. On the promise of pharmacotherapies targeted at cognitive and neurodegenerative components of Down Syndrome. *Dev Neurosci* 2011; 33:414-27.
 51. Lockrowa J, Bogera H, Bimonte-Nelson H, Granholm A C. Effects of long-term memantine on memory and neuropathology in Ts65Dn mice, a model for Down syndrome. *Behav Brain Res* 2011; 10,221(2):610-22.
 52. Toso L, Cameroni I, Roberson R, Abebe D, Bissell S, Spong C Y. Prevention of developmental delays in Down syndrome mouse model. *Obstet Gynecol* 2008; 112(6):1242-51.
 53. Wilkemyer MF, Chen S, Menkari CE, Brennen DE, Sulik K K, Charness ME. Differential effects of ethanol antagonism and neuroprotection in peptide fragment NAPVSIPQ prevention of ethanol-induced developmental toxicity. *PNAS* 2003; 100(14):8543-8.
 54. Incerti M, Toso L, Vink J, Roberson R, Nold C, Abebe D, Spong C Y. Prevention of learning deficit in a Down syndrome model. *Obstet Gynecol* 2011; 117:354-61.
 55. Incerti M, Holowitz K, Roberson R, Abebe D, Toso L, Caballero M, et al. Prenatal treatment prevents learning deficit in Down

- syndrome model. *Plos One* 2012; 7(11):1-4.
56. Vink J, Incerti M, Toso L, Roberson R, Abebe D, Spong C Y. Prenatal NAP+SAL prevents developmental delay in a mouse model of Down syndrome through effects on N-methyl-D-aspartic acid and gamma-aminobutyric acid receptors. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200(5):524.e1-524.e4.
57. Gozes I, Divinski I, Piltzer I. NAP and SAL: neuroprotection against the amyloid peptide (1-42). *BMC Neuroscience* 2008; 9 (Suppl 3):1-5.
58. Quraisha S, Cowan C M, Mudher A. NAP (davunetide) rescues neuronal dysfunction in a *Drosophila* model of tauopathy. *Molecular Psychiatry* 2013; 18:834-842.
59. Asch A. Prenatal Diagnosis and Selective Abortion. A Challenge to Practice and Policy. Chapter six. En: Alper JS, Ard C, Asch A, Beckwith J, Conrad P, Geller LN, eds. *The Double-Edged Helix. Social Implications of Genetics in a Diverse Society*. Baltimore and London: The Johns Hopkins University Press, 2002:123-50.
60. Watson, J.D. 1996. President's Essay: Genes and Politics. *Annual Report Cold Springs Harbor*, Citado en Asch A 2002; 1-20.
61. Nizar S. Impact of UNCRPD (United Nations Convention on the Rights of Persons with Disabilities) on the status of persons with disabilities. *Indian Journal of Medical Ethics.* 2011; 8(4):223-229.
62. Organización de las Naciones Unidas. *Convención de las Naciones Unidas sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad.* 2007.
63. Miller P S, Levine R L. Avoiding genetic genocide: understanding good intentions and eugenics in the complex dialogue between the medical and disability communities. *Genet Med* 2013; 15(2):95-102.
64. Saxton M. Opposition to Prenatal Diagnosis and Selective Abortion. En: Parens E, editor. *Prenatal Testing and Disability Rights*. Washington D.C.: Georgetown University Press, 2000:147-164.
65. Skotko BG, Levine SP, and Goldstein R. Having a brother or sister with Down syndrome: Perspectives from Siblings. *Am J Med Genet A* 2011; 155A(10):2348-59.
66. Skotko BG, Levine SP, and Goldstein R. Having a son or daughter with Down syndrome: perspectives from mothers and fathers. *Am J Med Genet A* 2011;155A(10): 2335-47.

ARTÍCULO SIN CONFLICTO
DE INTERÉS
