

Estudios de genómica en el síndrome de Down

Fabio Salamanca-Gómez

Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México D.F., México

El síndrome de Down (trisomía 21) es la alteración cromosómica más frecuente. Presenta manifestaciones fenotípicas características que incluyen retraso mental, malformaciones esqueléticas y cardiovasculares, deficiencias inmunológicas y alteraciones en los dermatoglifos. Los niños con esta entidad tienen susceptibilidad a la leucemia, particularmente a la leucemia aguda.

La gran mayoría de los casos se debe a la presencia de un cromosoma 21 adicional (trisomía regular) pero en cerca del 5% de los casos se puede encontrar una traslocación cromosómica que involucra al cromosoma 21, siendo la más frecuente la traslocación 14q21a.

Para propósitos del asesoramiento genético, cuando se encuentra una traslocación cromosómica es indispensable realizar el estudio citogenético en los progenitores para establecer si se trata de una traslocación de *novo* o de una heredada.

En este último caso, si la madre es la portadora de la traslocación, el riesgo de recurrencia es del 15% mientras que si el portador es el padre, el riesgo es cercano al 5%. Por esta razón, las familias con una traslocación balanceada deben recibir oportunamente la información acerca de la posibilidad de realizar un diagnóstico prenatal temprano, hacia la octava semana de gestación si se hace mediante biopsia de vellosidades coriales, o hacia la décima cuarta semana si se lleva a cabo por amniocentesis.

En la trisomía regular, la presencia del cromosoma 21 adicional se debe, en la gran mayoría de los casos, a una falta en la segregación cromosómica (no disyunción) en la primera división de meiosis cuando se forman los oocitos. Por esta razón, el principal factor predisponente para la aparición del síndrome de Down es la edad materna superior a los 35 años.

Con relación a las manifestaciones clínicas, se había establecido una banda crítica, 21q22, pero no se conocía con exactitud cuáles genes eran responsables de las anomalías del desarrollo en el síndrome de Down.

En este sentido, tiene gran trascendencia la reciente publicación de dos artículos que, desde diferentes estrategias, identifican dos genes localizados en la región crítica (DSCR, por sus siglas en inglés), cuya sobreexpresión altera los circuitos regulatorios de los factores nucleares de células

T activas (NFATc, por sus siglas en inglés) y ocasionan las anomalías del desarrollo encontradas en los pacientes con trisomía 21.

La primera publicación por Arron y cols.¹ es un trabajo colaborativo entre la universidad de Stanford, California, y la universidad de Kyoto, Japón, que surgió gracias a la observación de que los ratones *knockout* que pierden los factores NFATc2 y NFATc4 tienen anomalías esqueléticas muy similares a las presentadas por los modelos murinos del síndrome de Down. Los cuales tienen por triplicado las regiones homólogas que en el ratón corresponden a las del cromosoma humano número 21. Estas anomalías craneofaciales habían sido descritas por Rishtsmeier y cols.²

Por estas similitudes, Arron y cols.¹ investigaron los genes que, localizados dentro de la región crítica del síndrome de Down (DSCR), pudieran estar involucrados en la región de NFATc. Los autores encontraron que la sobreexpresión de DSCR1, que codifica un inhibidor de la calcineurina, y de DYRK1A, que codifica una serina/treonina quinasa nuclear, bloquean sinérgicamente la expresión de los genes regulados por los factores NFATc. Alteran la diferenciación y el desarrollo y ocasionan la mayoría de las manifestaciones clínicas observadas en el síndrome de Down.

La otra publicación por Gwack y cols.³ surgió gracias a una muy novedosa e interesante aproximación que rompe barreras evolutivas en el estudio de la genómica funcional.

Los autores utilizaron como modelo de estudio células de la mosca de la fruta, *drosophila*, que no posee los factores NFATc pero que si cuentan con las vías metabólicas para regular su expresión, las cuales están presentes a lo largo de la escala evolutiva. Los investigadores hicieron un estudio de genómica funcional recurriendo a RNAs de interferencia (RNAi) para inhibir la expresión de genes específicos.

De esta novedosa manera, los autores³ pudieron identificar a DYRK1A y DYRK2 como reguladores directos de la fosforilación de NFATc y establecieron que el principal papel regulatorio lo cumple la quinasa DYRK1A. De manera notable, resaltaron en su artículo que DYRK1A y que DSCR1 que, como ya se anotó, es regulador endógeno de la calcineurina y también inhibe la expresión de NFATc, se encuentran ambos localizados en la región crítica del cromosoma 21 y

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Fabio Salamanca Gómez. Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Apartado Postal 12-951, 03020 México D.F., México.

que su expresión aumentada podría explicar las alteraciones del desarrollo característico de la trisomía 21.

Si bien la expresión incrementada de estos genes no explica todos los hallazgos clínicos del síndrome de Down, el desarrollo de modelos animales y la creación de animales *knockout* permiten ahora estudiar el efecto directo de diferentes dosis de los genes a investigar, al cruzar animales trisómicos con animales que han perdido uno o ambos de los genes DYRK1A y DSCR1.

Estas observaciones contribuyen a esclarecer los mecanismos moleculares por los cuales las alteraciones cromosómicas modifican los patrones de la diferenciación y del desarrollo. Apuntan al hecho de que otras enfermedades humanas también sean ocasionadas por alteraciones genó-

micas de los circuitos metabólicos regulatorios y permiten identificar blancos específicos para el desarrollo de futuras terapias.

Referencias

1. Aron JR, Winslow MM, Polleri A, Chang CP, Wu H, Gao X, et al. NFAT dysregulation by increased dosage of DSCR1 and DYRK1A on chromosome 21. *Nature*. 2006 Jun 1;441(7093):595-600.
2. Rischtsmeier JT, Zumwalt A, Carlson EJ, Epstein CJ, Reeves RH. Craniofacial phenotypes in segmentally trisomic mouse models for Down Syndrome. *Am J Med Gen* 2002;107:317-324.
3. Gwack Y, Sharma S, Nardone J, Tanasa B, Inga A, Srikanth S, et al. A genome-wide *Drosophila* RNAi screen identifies DYRK-family kinases as regulators of NFAT. *Nature* 2006;441:646-650.