

## GENES Y CEREBRO EN EL SÍNDROME DE DOWN

Una de las maneras que tenemos de analizar las causas que originan la discapacidad intelectual propia del síndrome de Down es estudiar el funcionamiento del cerebro. Lo podemos hacer desde muchas perspectivas. Pero, sin duda, la primera es analizar su estructura; es decir, cómo aparecen o se muestran sus diversos componentes –los núcleos del cerebro, las áreas de la corteza, las circunvoluciones–, cómo se disponen, se colocan y se organizan las neuronas, cómo se establecen sus conexiones.

El análisis de todo ello puede incluir varios niveles de apreciación:

- a) el estudio macroscópico, que incluye la determinación del tamaño y peso de todo el cerebro y de sus diversos componentes, su ubicación y forma;
- b) el estudio mediante microscopio de las neuronas y de las demás células cerebrales (p. ej., la glía): número, disposición en el espacio, modificaciones en los elementos que forman parte de las neuronas (como son sus ramificaciones y espinas dendríticas, modos y formas de las conexiones entre unas neuronas y otras, es decir, de la sinapsis).

### Un momento clave en el desarrollo cerebral

Es apreciación generalizada de los diversos investigadores que han estudiado la morfología del cerebro en el síndrome de Down que, **durante la época fetal**, no existen grandes diferencias morfológicas cuando se lo compara con el cerebro de un feto normal. Su tamaño y el peso son parecidos, el número de neuronas e incluso de espinas dendríticas también lo es (aunque existen amplias variaciones individuales), así como la configuración general o el grado de mielinización. Sin embargo, si se profundiza en el análisis, pueden apreciarse aquí y allá pequeñas diferencias en los tiempos en que se van estableciendo las diferentes capas o láminas de algunas áreas de la corteza cerebral, sobre todo en las etapas terminales del período fetal. Puede decirse, sin embargo, que en general las modificaciones durante la fase fetal no son sustanciales.

Cuando realmente empiezan a marcarse las diferencias es en el **período postnatal**. A partir de los primeros meses del nacimiento, comienza a observarse un retraso en el desarrollo de las dendritas, en la formación de las espinas tanto en su número como en su forma, en la densidad neuronal y en su distribución en las láminas, en el grado de mielinización, en la densidad y en la longitud de las sinapsis. La problemática se mantiene o progresa conforme avanzan los meses del desarrollo, de forma que al cabo de los primeros años, las diferencias entre el cerebro normal y el cerebro en el síndrome de Down quedan claramente establecidas. Por supuesto, estas alteraciones no son generalizadas en todo el cerebro sino que hay áreas en las que están más acusadas que en otras. Existe, además, una gran variabilidad entre unos individuos y otros.

Si aceptamos que las alteraciones provocadas en el desarrollo orgánico de las personas con síndrome de Down son la consecuencia de la anomalía cromosómica consistente en la trisomía del par 21, podríamos deducir que el desequilibrio originado por el exceso de copias de los genes en el cromosoma 21 se va a manifestar de una forma peculiar en el cerebro. No va a modificar sustancialmente su desarrollo durante el período fetal, como antes hemos visto, sino que va a modificar, a disminuir, a obstaculizar el desarrollo de las neuronas, justo cuando éstas son masiva y espectacularmente estimuladas y activadas por los estímulos ambientales, tras el nacimiento.

Se conoce muy bien que es en los primeros meses/años postnatales cuando las neuronas desarrollan plenamente sus prolongaciones, las cuales crecen y establecen conexiones cada vez más firmes y estables. Es entonces cuando se organizan definitivamente las redes y circuitos que han de constituir la base estructural de la actividad nerviosa. Estos circuitos son tanto más complejos y exigen mayor flexibilidad cuanto más especializadas sean las funciones a las que van a servir, como es el caso del aprendizaje, la motivación interna, la cognición, el lenguaje. Las actividades cognitivas son las que más tardíamente se establecen, porque requieren de todo el potencial estructural de las múltiples áreas y núcleos cerebrales que habrán de intervenir.

Pues bien, a la vista de lo expuesto tenemos la impresión de que la disfunción cromosómica del síndrome de Down perturba de manera especial esa respuesta generalizada y masiva del potencial neuronal a los estímulos ambientales. Algo falla en el aparato neuronal que le impide reaccionar adecuadamente al programa preestablecido. Algo falla en el programa de las neuronas que les impide responder a los estímulos con la plenitud requerida, provocando las anomalías morfológicas que vamos a constatar a los meses/años del nacimiento. Ese fallo en el

programa es algo que se debe al desequilibrio de la función de los genes ocasionado por la trisomía del cromosoma 21. Pero este desequilibrio no se manifiesta en cualquier momento, sino justo en el período de tiempo en el que el cerebro ha de desarrollarse más en respuesta a la estimulación.

### ¿En qué consiste ese desequilibrio?

Para responder a esta pregunta, lo primero que uno piensa es responsabilizar a los genes del cromosoma 21 que se encuentran triplemente expresados y que intervienen en la formación y desarrollo del cerebro. Existen muchos genes localizados en el cromosoma 21 que se expresan durante las diversas fases de su desarrollo, como hemos explicado en el artículo [\(link\): Expresión de los genes del cromosoma 21 humano](#). Es lógico preguntarse, por tanto, cómo influye la trisomía sobre la expresión de esos genes. Recordemos que la acción de un gen o pieza de ADN (lo que denominamos como **expresión de un gen**) consiste en formar el correspondiente ARN mensajero (ARNm, fenómeno de transducción), y éste, a su vez, dirige la síntesis de una o más proteínas concretas (fenómeno de translación). Por consiguiente, es fácil deducir que si existen 3 copias de un gen en lugar de 2, se debería formar mayor cantidad de proteína, alrededor de 1,5 veces más. Es lo que se denomina "efecto correspondiente a la dosis de gen" o "efecto dosis-gen" (gene dosage effect): más cantidad o dosis de gen, mayor efecto en forma de mayor cantidad del producto resultante de ese gen, es decir, mayor cantidad de ARNm y mayor cantidad de la correspondiente proteína.

La realidad es distinta. Cuando se mide el contenido de ARNm o de proteína en el cerebro de fetos con síndrome de Down, se constata que el efecto dosis-gen es aplicable para algunos productos de genes pero no para otros. Es decir, para algunos genes se observa exceso de expresión de sus productos en forma de ARNm y de proteína; pero en otros, pese a la triple presencia de genes, el resultado final no provoca cambio alguno y, lo más notable aparentemente, sucede que en otros casos el producto resultante está en cantidad inferior a lo normal, o incluso puede haber disparidad entre la cantidad de ARNm y la de proteína formada. ¿Qué significa esto? Significa que, a la hora de establecerse el resultado final de la acción de una gen en forma de proteína, no sólo cuenta cuánta cantidad de gen haya inicialmente sino cómo intervienen otros mecanismos que poseen la capacidad de regular la acción de ese gen durante los procesos de transcripción y de translación.

Dado lo aparentemente paradójico de este proceso, vamos a poner un ejemplo. Supongamos que en el cromosoma 21 están, entre otros, los genes G1 y G2, y que sus funciones consisten en promover la síntesis de las proteínas P1 y P2, respectivamente. En la trisomía 21 habrá un exceso inicial de la función de ambos genes (efecto dosis-gen). Pero supongamos que una de las funciones de la proteína P1 es frenar la acción del gen G2 para formar su correspondiente proteína P2. En tal caso, el efecto dosis-gen de G1 será producir un exceso de P1, pero este exceso significará que habrá un exceso de freno o de inhibición sobre la acción de G2. Si el freno provocado por el exceso de P1 es moderado, la cantidad final de P2 puede ser la que se ve en situaciones normales, pero si el freno de P1 es muy grande, la cantidad final de P2 será muy baja porque su síntesis se ve muy inhibida por el exceso de P1.

### Resultados concretos observados en los cerebros de fetos con síndrome de Down

La moderna tecnología está permitiendo analizar masivamente la presencia y la expresión de genes en el cerebro de fetos con síndrome de Down, para ver si ya en esa fase temprana se detectan alteraciones que expliquen los problemas de desarrollo que hemos explicado anteriormente. Para ello los investigadores utilizan cerebros de fetos que han sido abortados, y analizan la expresión de numerosos genes del cromosoma 21 a través de la medida de niveles y concentraciones de determinados ARNm y de sus correspondientes proteínas, unas veces en todo el tejido cerebral, otras veces en algunas de sus células que han sido sometidas previamente a cultivos.

En un estudio realizado en los laboratorios del Instituto Kennedy Krieger de Baltimore (USA), Jonathan Pevsner y sus colaboradores comprobaron que en los fetos con síndrome de Down de 17-20 semanas de gestación existía un aumento global de la expresión de los genes del cromosoma 21 en los cerebros, analizada a través de la expresión de ARNm, cuando se comparaba con cerebros de fetos normales de la misma edad gestacional. Vieron también que había una marcada variabilidad entre unos cerebros y otros, y que esta variabilidad era mayor que la que se observaba en los cerebros de fetos normales. Por otra parte, no había mayor expresión en el caso de algunos genes, como por ejemplo el S100β, el Ets2 o el Sim2 (Mao y col., 2003).

El grupo liderado por el Dr. Gert Lubec, del departamento de Pediatría de la Universidad de Viena, viene realizando durante los últimos cuatro cinco años un estudio sistemático en muestras de tejido cerebral fetal en las que analiza no sólo el ARNm sino también la proteína resultante, lo que significa un análisis más completo. Ha observado que en ocasiones se cumple el efecto dosis-gen, apreciándose un aumento en la expresión de los productos de un gen, pero

otras veces no. Esto lo podemos ver en la tabla 1, en la que se observan aumentos de ARNm y de proteínas para los genes HMG14 y S100 $\beta$ ; en cambio, hay aumento de ARNm, pero no de proteína, en los casos de los genes APP, DSCR-1 y SOD1; no hay cambios ni de ARNm ni de proteína en el caso de Ets-2; y hay una disminución en la expresión de proteína precursora del colágeno (VI) cadena  $\alpha_1$ .

**Tabla 1. Cambios en la expresión de genes del cromosoma 21 en el cerebro fetal con síndrome de Down**

Nombre del gen	Cambio en ARNm	Cambio en proteína
APP	Aumento	Sin modificación
DSCR-1	Aumento	Sin modificación
Ets-2	Sin modificación	Aumento
HMG 14	Aumento	Aumento
Intersectina	Aumento	Sin modificación
S100 $\beta$	Aumento	Disminución
SOD-1	Aumento	Aumento
Colágeno VI cadena $\alpha_1$		
Sinaptojanina		

Adicionalmente han estudiado los niveles de expresión de otras proteínas codificadas en el cromosoma 21 con los siguientes resultados:  
 - aumento de expresión de HACS1, C21orf2  
 - ningún cambio en las proteínas DYRK1A, Aa-cristalino, FTCD, GARS-AIRS-GART, CBS, péptido 19, cistatina B, adenosina desaminasa específica de RNA-2, pericentrina.

### **Proteínas implicadas en los procesos de transmisión de señales entre neuronas**

Hemos de distinguir dos tipos de procesos:

a) los que intervienen en la movilización de los neurotransmisores presentes en la estructura sináptica interneuronal, hasta que son liberados al exterior e interactúan con sus moléculas receptoras: emisión de la señal comunicadora;

b) los que convierten esta interacción en una cascada de reacciones que terminan por modificar la función de la neurona receptora: reacción a la señal o efecto de señalización.

En ambos procesos intervienen numerosas proteínas que poseen múltiples funciones. Lógicamente, cambios en la concentración o en la estructura de estas proteínas provocarán modificaciones en la transmisión sináptica interneuronal y en la información derivada de esa transmisión.

El grupo de Lubec ha observado que en el cerebro de fetos con síndrome de Down hay una **reducción** en un conjunto de proteínas que intervienen en alguna fase del primero de los procesos arriba señalados. Tal es el caso de la proteína-1 precursora de APP, la proteína SNAP-25, la  $\alpha$ -SNAP y las septinas.

En cuanto al segundo de los procesos, han observado **reducción** de las siguientes proteínas: proteína 14-3-3 (isoforma ?), nucleótido difosfato quinasa-B (NDK-B), inhibidor de la disociación Rab-GDP (GDI- $\beta$ ), proteínas adaptadoras de señales como son la RACK-1, Crk y Nck.

Como todas estas proteínas intervienen en puntos muy concretos y cumplen funciones muy específicas dentro de los complejos mecanismos de señalización intercelular, se deduce que la reducción de su presencia ha de repercutir en fallos de comunicación entre neuronas, y eso significa una dificultad para el desarrollo pleno de las neuronas y de su función a lo largo de

este período.

### **Factores de transcripción y de translación**

Los genes son activados o inhibidos para iniciar su función de transcripción, es decir, la formación de su correspondiente ARNm. Del mismo modo, la función de este ARNm, que es la de formar proteínas en el proceso de translación, se ve sometida a complejos mecanismos de regulación. Pues bien, numerosas proteínas intervienen facilitando, o reprimiendo, o modificando tanto la fase de transcripción (factores de transcripción) como la de translación (factores de translación). Por consiguiente, cambios en la concentración de estas proteínas repercutirán en la funcionalidad con que los genes actúan. En tanto en cuanto la acción de los genes es indispensable para el desarrollo del cerebro y la diferenciación de las neuronas, la alteración de esta acción debida a cambios en la "maquinaria" de la transcripción y la translación en fases precoces del desarrollo, influirá negativamente sobre la arquitectura y ensamblaje de los circuitos neuronales. En la tabla 2 se exponen las modificaciones observadas por diversos investigadores en la expresión de algunos factores de transcripción o de translación en cerebros fetales con síndrome de Down.

**Tabla 2. Modificaciones en la expresión de factores de transcripción y de translación en el cerebro fetal con síndrome de Down**

Nombre	ARNm	Proteína	Tipo de factor
Ets-2	Sin modificar	Sin modificar	Transcripción
REST	Disminución	Disminución	Transcripción
JunD	Disminución	Aumento	Transcripción
Factor nuclear κB	Disminución	Sin modificar	Transcripción
Scleraxis	Aumento	Disminución	Transcripción
Factor de iniciación eucariótico tipo 4a, nuk34		Disminución	Translación
Factor de elongación 1-α1		Sin modificar	Translación
Factor de elongación 1-β		Aumento	Translación
Factor de elongación 2		Sin modificar	Translación
Factor de elongación tu, precursor mitocondrial (p43)		Sin modificar	Translación
Factor 3 eucariótico de iniciación de la translación (subunidad 2)			Translación
Factor 3 eucariótico de iniciación de la translación (subunidad 5)			Translación
Factor 4E eucariótico de iniciación de la translación			Translación
Factor 2 eucariótico de iniciación de la translación (subunidad 1)			Translación

### **Proteínas que componen el citoesqueleto de las neuronas**

Las neuronas contienen una larga serie de proteínas que forman el ensamblaje: les confieren la forma, les dotan de la necesaria rigidez para que la estructura se mantenga, conforman "caminos" por los que determinadas sustancias de las neuronas se trasladan sin perderse en el interior de la neurona; incluso, en las etapas del desarrollo estas proteínas crecen y "pujan" para alargar las prolongaciones tanto dendríticas como axónicas de la neurona. Este conjunto de proteínas conforma el llamado citoesqueleto de la neurona. Se comprende fácilmente que

las modificaciones de estas estructuras condicionan el estado de la neurona.

Pues bien, en el cerebro fetal del síndrome de Down se han hallado reducciones en algunas de las proteínas del citoesqueleto: la  $\beta$ -tubulina - componentes del complejo dinactina (centractina  $\alpha$  y actina F) - proteínas que se fijan a la actina: drebrina (localizada en dendritas), moesina (localizada en el cono axónico).

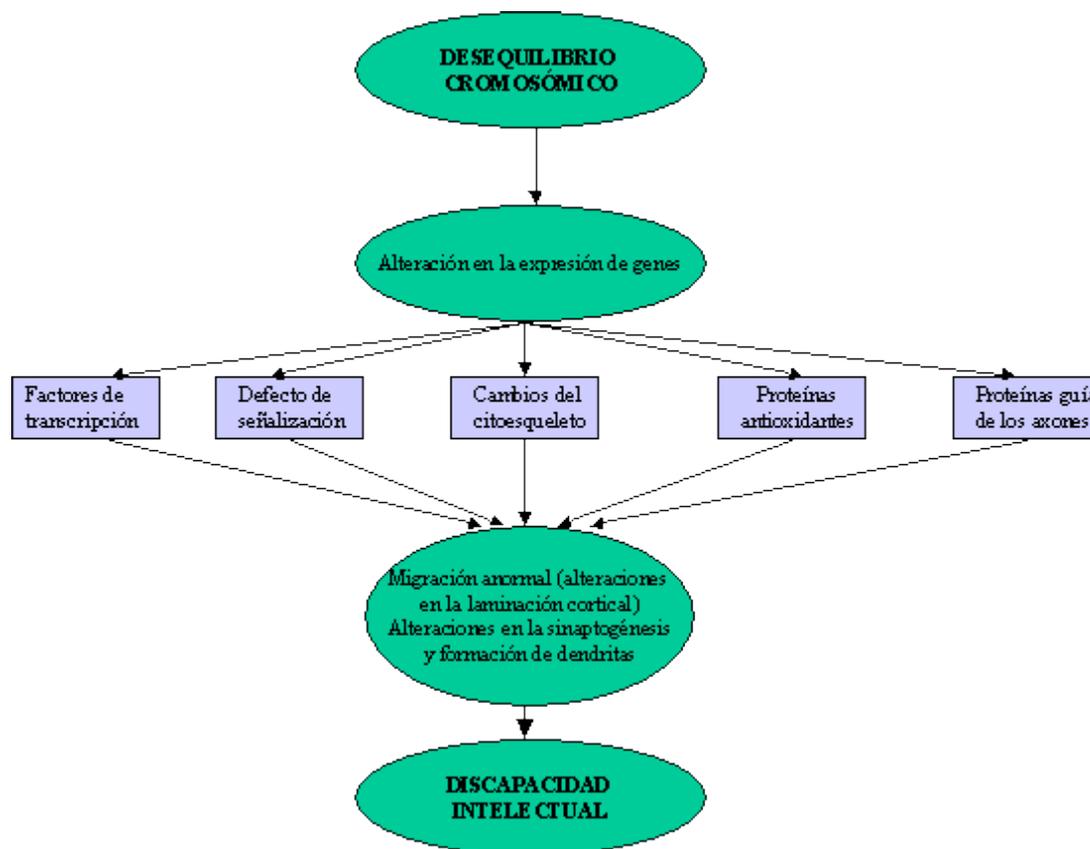


Figura 1, modificada de Engidawork y Lubec, en *J. Neurochemistry* 2003.

### Consecuencias y conclusiones

Si me he extendido en la descripción de lo que se va observando en el cerebro de fetos con síndrome de Down es para recalcar que, aun habiendo 3 copias de genes en lugar de 2 por causa de la trisomía, el resultado final de la expresión de los genes en forma de proteínas es muy variado. Lo que destaca es con cuánta frecuencia en el cerebro fetal o no se aprecia ningún cambio cuantitativo en la cantidad de proteína dependiente de un gen del cromosoma 21, o se observa una reducción en la concentración final de una determinada proteína, debido al modo en que determinados factores pueden influir sobre los procesos finales de la translación. Por tanto, la presencia de una dosis extra de gen no implica necesariamente un aumento en la función de ese gen. Lo que hay es un desequilibrio en la regulación y coordinación de las funciones de los genes, y de la interacción genes-proteínas que intervienen en el desarrollo del cerebro: en la neuromorfogénesis y en las cascadas neurogénicas, con las consiguientes alteraciones en los patrones funcionales de las neuronas y en sus procesos de señalización que son elemento esencial de la transmisión interneuronal. Es ahí donde se basa la aparición de la discapacidad intelectual, tal como se propone en el esquema 1.

Como indiqué al principio, las alteraciones estructurales en el cerebro fetal del síndrome de Down son poco apreciables en términos claramente visibles; son de menor cuantía. Pero ya existen sutiles cambios funcionales que van a limitar esa respuesta explosiva del desarrollo que aparece normalmente en los primeros meses y años del desarrollo del niño. La potencialidad de respuesta a los estímulos está limitada, y ello repercute en la conformación de las prolongaciones, en la creación de redes interneuronales, en el establecimiento de sinapsis que permitan la rápida y eficaz comunicación y señalización interneuronal.

Esto lo hemos demostrado claramente en el ratón con trisomía parcial que sirve de modelo

para el SD, el ratón Ts65Dn, como se ve en la figura 2:

En la imagen A se aprecia que las áreas neuronales de los ratones normales son superiores a las de los trisómicos. En la imagen B se observa que el número de ramificaciones dendríticas de los ratones normales es superior al de los trisómicos, y lo mismo ocurre con la longitud de dichas ramificaciones (imagen C) y con la densidad de espinas (imagen D) y número total de espinas (imagen E). La riqueza de los estímulos ambientales aplicados en el ratón normal recién nacido provocó una abundante respuesta en el desarrollo de las dendritas (imagen B) y de sus espinas dendríticas (imágenes D y E); pero esa misma estimulación ambiental aplicada al ratón trisómico no fue capaz de promover un incremento en el desarrollo de dendritas y espinas. Algo falla en los mecanismos neuronales que no responden adecuadamente a esos estímulos. El desequilibrio genético impide la normal penetración de los estímulos y el procesamiento de las señales que esos estímulos originan en las neuronas y en sus genes para promover el crecimiento de las estructuras.

Hemos de recordar, por último, la variabilidad enorme que la trisomía cromosómica instaura en el sistema, lo que hace que existen grandes diferencias entre unos individuos y otros. Lo que aquí se ha expuesto tiene un marcado carácter general, pero después cada individuo presenta su propia caracterización. La investigación educativa aplicada y la experiencia diaria nos enseñan, por otra parte, de qué modo se consiguen superar algunas de las deficiencias que inicialmente se observan en los procesos de cognición y de aprendizaje.

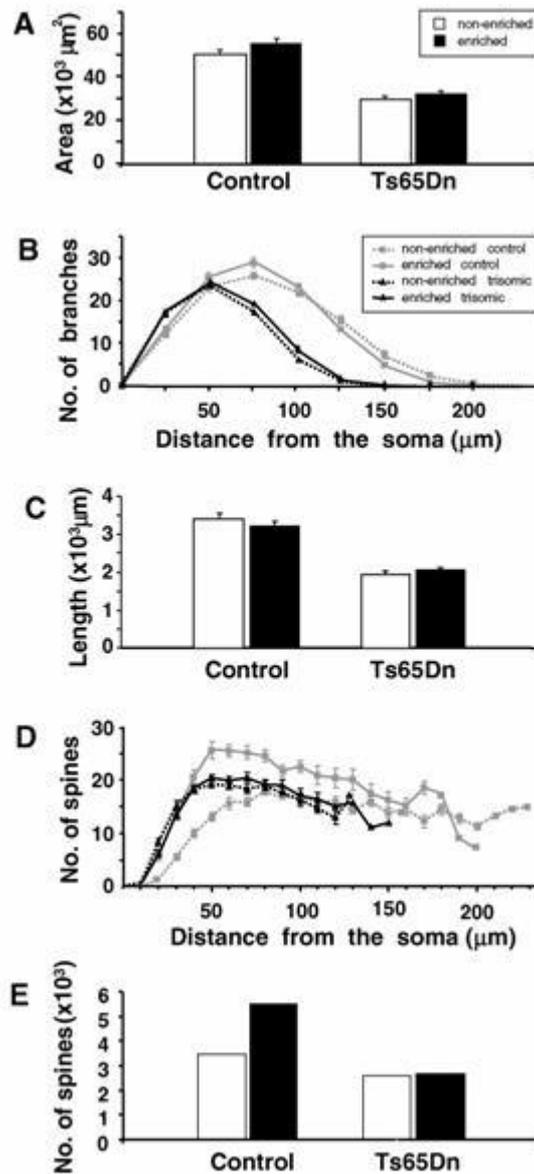


Figura 2, tomada de: Dierssen, Benavides-Piccione, Martínez-Cué, Estivill, Flórez, Elston y DeFelipe, en *Cerebral Cortex*, 2203.

## Bibliografía

Dierssen M, Benavides-Piccione R, Martínez-Cué C, Estivill X, Flórez J, Elston GN, DeFelipe J. Alterations of neocortical pyramidal cell phenotype in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome: effects of environmental enrichment. *Cerebral Cortex* 2003; 13: 758-764.

Engidawork E, Lubec G. Molecular changes in fetal Down syndrome brain. *J Neurochemistry* 2003; 84: 895-904.

Cheon MS, Kim SH, Yaspo ML, Blasi F, Aoki Y, Melen K, Lubec G. Protein levels of genes encoded on chromosome 21 in fetal Down syndrome brain: Challenging the gene dosage effect hypothesis. *Aminoacids* 2003; 24: 111-117, 119-125, 127-134.

Mao R, Zielke CL, Zielke HR, Pevsner J. Global up-regulation of chromosome 21 gene expression in the developing Down syndrome brain. *Genomics* 2003; 81: 457-467.

**Jesús**  
**Catedrático**  
**Canal Down21**

de

**Flórez**  
**Farmacología**

[Anterior](#)

---

[Inicio](#) - [Quiénes somos](#) - [Inscríbete](#) - [Contacta](#) - [Mapa](#)  
Down21.org es una Fundación sin ánimo de lucro, apoya nuestra causa  
[Registro de Fundaciones 28/1175-G-82737024](#)