

3rd International
Conference
Trisomy 21 Research Society



Barcelona
6 - 9 June
2019

15:00-18:00 **SESIÓN PARA CREAR PUENTES DE COMUNICACIÓN**



Esta sesión fue una novedad en las Conferencias internacionales de T21RS. Fue ofrecida de manera particular a las instituciones y familias de habla hispana para informarles sobre los principales hallazgos presentados en esta Conferencia.

Fue patrocinada y organizada por la **Fundación Iberoamericana Down21**.

Organizadores: Jesús Flórez (Universidad de Cantabria, Fundación Iberoamericana Down21 y Fundación Síndrome de Down de Cantabria, España), Carmen Martínez-Cué (Universidad de Cantabria, España)

Un equipo de expertos ofrecieron resúmenes en castellano de los hallazgos y descubrimientos más relevantes presentados durante la Conferencia.

Presentadores:

Rafael De la Torre
Isabel Barroeta
María Carmona
Jesús Flórez
Susana García-Cerro
Carmen Martínez-Cué
Juan Ochoteco

1. Problemas de salud relacionados con la edad y evaluaciones básicas en los adultos con síndrome de Down

Tonnie Coppus

Radboud University Medical Center, Nimega, Holanda

Introducción

- En la población con síndrome de Down es preciso pensar en el envejecimiento a partir de los 45 años. Y son frecuentes los problemas de salud que lo acompañan.
- Presentamos nuestros resultados que vamos obteniendo a lo largo de un análisis longitudinal, y los analizamos basándonos en la literatura disponible.
- Esto tiene importancia para los propios adultos con síndrome de Down, sus familias y los cuidadores profesionales que les atienden

Principales problemas

- *1. Trastornos de visión.* Una gran mayoría lleva gafas desde la niñez. Los problemas pueden aumentar con la edad. El más frecuente son las cataratas (¡y quizá ellos no lo advierten ni avisan!, pero puede haber cambios en su miopía o hipermetropía, estrabismo, nistagmo, presbicia. Necesidad de mantener controles, al menos cada 2 años.
- *2. Trastornos de audición.* Son frecuentes a cualquier edad. A los 60 años, el 100% experimenta pérdida de audición. Cerumen. Presbiacusia. A partir de los 40 años, todos deben revisar la audición cada año.
- *3. Trastornos tiroideos.* Son más frecuentes en los adultos con SD que en los del resto de la población. Predomina el hipotiroidismo (clínico o subclínico). Se recomienda el análisis al menos cada 5 años pero hay quien recomienda hacerlo anualmente, especialmente si hay autoanticuerpos.
- *4. Enfermedad cardiovascular.* Es cierto que tienden a tener menos hipertensión, pero algunos factores (obesidad, espectro lipídico) pueden contribuir a una mayor incidencia de patología cardiovascular y cerebrovascular (con isquemia en ambos casos). Contribuyen a una más temprana mortalidad.
- *5. Ginecología/fertilidad.* La mayor integración en sociedad plantea situaciones nuevas relacionadas con el ciclo femenino, las relaciones sexuales (voluntarias o por abuso) y la posibilidad de concebir. Son temas que deben ser abordados en función de cada situación personal, familiar y social.
- La menopausia aparece antes que en el resto de la población (hacia los 42 años). En los varones con SD sólo hay descritos tres casos de concepción espontánea (seguro que habrá más).
- *6. Trastornos neurológicos.* Destacan la epilepsia (casi siempre en relación con demencia) y la demencia. Serán abordadas en profundidad en otras ponencias.
- *7. Enfermedades infecciosas.* Las más frecuentes son:
 - Respiratorias: El aumento de la susceptibilidad es de carácter multifactorial: déficit inmunitario, alteraciones anatómicas, apneas del sueño, reflujo gastroesofágico, aspiración silenciosa.
 - Dermatológicas: Infecciones fúngicas o bacterianas. Otros trastornos dermatológicos relativamente frecuentes son los autoinmunes (dermatitis atópica, dermatitis seborreica, alopecia areata).
- *8. Trastornos digestivos.* La enfermedad celíaca puede aparecer también en la edad adulta. Es frecuente el estreñimiento (ingestión de fibra/cereales, de líquido, ejercicio físico).
- *9. Trastornos ortopédicos.* La inestabilidad atlantoaxial (detectar síntomas). La osteopenia/osteoporosis (calcio, sol, ejercicio). La laxitud ligamentosa: luxaciones de

cadera, de rótula, ¡problemas en los pies: por la propia anatomía, por la forma de pisar, por el sobrepeso; ¡cuidarlos! Osteoartritis. Escoliosis.

- 10. *Sobrepeso/Obesidad*. La importancia de la prevención, desde pequeños. Estilos de vida sana.

Mortalidad

Las causas más frecuentes de muerte son la demencia y los trastornos respiratorios y circulatorios.

¿HABRÁ DIFERENCIAS GENERACIONALES?

Coppus et al. Journal of Policy and Practice in Intellectual Disabilities. 14(2) pp 118–123 June 2017

TABLE 3
Medical conditions overall and by age

Health problem	≤20 years n = 35 %	>44 years n = 35 %	All n = 141 %	p
Hearing loss*	71	77	85	0.03
Advised to wear hearing aid	6	18	8	0.05
Eye concerns*	57	74	60	0.09
Wearing glasses	55	50	52	0.9
Cataract	25	50	39	0.07
Congenital Heart defect*	63	11	34	<0.001
Skin disease	66	60	62	0.6
Seizures, fits, or fainting				
Fainting	10	8	9	0.9
Falls*	3	23	13	0.01
Epilepsy*	6	20	10	0.07
Nutritional status*				
Overweight: BMI:25–30 kg/m ²	35	52	38	0.04
Obesity: BMI >30kg/m ²	18	30	26	0.04
Musculoskeletal concerns*				
Movement disorders	37	63	43	0.03
Clinical concerns	23	63	43	0.03
Hypothyroidism				
Start	37	23	30	0.2
LAB	46	43	51	0.6
Coeliac disease	10	10	6	0.7

*p < 0.05.



D. Kinneer, et al. Prevalence of physical conditions and multimorbidity in a cohort of adults with intellectual disabilities with and without Down syndrome: cross sectional study. *BMJ Open* 2018; 8:e018292. doi:10.1136/bmjopen-2017-018292 Resúmen en: <https://www.sindromedownvidaadulto.org/no29-junio-2018/articulos-no29-vida-adulta/prevalencia-de-problemas-fisicos-y-de-la-multimorbilidad/>.

Problemas de salud física n=186 (%)

- Obesidad: 105 (56,5)
- Trastornos de visión: 90 (48,4)
- Trastornos de audición: 73 (39,2)
- Engrosamiento epidérmico: 69 (37,1)
- Trastorno de uñas: 50 (26,9)
- Estreñimiento: 45 (24,2)
- Enfermedad tiroidea: 45 (24,2)
- Infecciones fúngicas: 42 (22,6)
- Eczema/dermatitis: 38 (20,4)
- Infecciones de la piel: 35 (18,8)
- Infección vías respiratorias bajas: 34 (18,3)
- Dolor osteomuscular: 32 (17,2)
- Ataxia/trastorno de la marcha: 30 (16,1)

- Cardiopatía congénita: 30 (16,1)
- Salud dental: 28 (15,1)
- Deformidad ósea: 27 (14,5)
- Disnea: 27 (14,5)
- Reflujo gastroesofágico: 26 (14)
- Tensión pre-menstrual: 25 (13,4)
- Disfagia: 24 (12,9)

Otros artículos de interés

- **Real de Asúa, D. et al.** *Perfil clínico y principales comorbilidades en adultos españoles con síndrome de Down.* En: <https://www.down21.org/revista-virtual/revista-virtual-2015/1686-revista-virtual-octubre-2015-numero-173/2815-resumen-octubre-2015.html>
- **González-Cerrajero, M. et al.** *Recomendaciones para la atención médica a los adultos con síndrome de Down.* En: <https://www.down21.org/revista-virtual/1744-revista-virtual-2018/revista-virtual-sindrome-de-down-marzo-2018-n-202/3169-sindrome-de-down-resumen-recomendaciones-para-la-atencion-medica-a-los-adultos.html>

2. Comorbilidades médicas de la niñez y su potencial impacto sobre la cognición y el desarrollo

George Capone

Kennedy Krieger Institute, Johns' Hopkins University, Baltimore, USA

El Dr. George Capone dirige un servicio en el que recibe numerosas consultas relacionadas con diversos problemas del neurodesarrollo en niños, adolescentes y jóvenes adultos. Dedicó especial atención a los problemas de carácter neurocognitivo que aparecen en el síndrome de Down. ¿Por qué aparecen? ¿Con qué frecuencia? ¿Cuál es la causa? En algunos casos se aprecian problemas de carácter médico: la ponencia ofreció una visión sobre los problemas médicos que ha observado, algunos de los cuales pueden ejercer una influencia negativa sobre la cognición y la conducta durante la niñez y la adolescencia en el síndrome de Down. Puso como ejemplos los espasmos infantiles (su evolución hacia el síndrome de West), las apneas del sueño de intensidad grave, o los trastornos serios de la visión y la audición.

Problemas neurológico-mentales cuyas causas no comprendemos suficientemente

- Crisis convulsivas, espasmos infantiles: 1-3%
- Niñez: Regresión en el neurodesarrollo y conductas maladaptativas: 1-2%
- Adolescentes - adultos: Declive funcional (¿regresión?) en la cognición y función ejecutiva, en la motivación-iniciativas: 3-5%
- Adolescentes - adultos: Trastornos de salud mental: 10% o más

¿Indicadores iniciales?

Posibles factores desestabilizadores

- Enfermedades médicas graves, trastornos del sueño
- Distrés emocional, traumas emocionales

Dentro de su experiencia se fijó en algunos cuadros que con frecuencia viene observando:

Las apneas obstructivas del sueño: indicó sus características y los problemas que puede ocasionar cuando se cronifica:

Apnea Obstructiva del Sueño

Síntomas durante la noche

- Ronquidos, pausas respiratorias (>5-10s), suspiros, sentarse, sacudidas, buscar posturas
- No siempre son obvios

Síntomas durante el día

- Fatiga (siesta), pérdida de iniciativa, enlentecimiento, poca atención, cambios de humor (irritabilidad y retraimiento social)

Apnea Obstructiva del Sueño Crónica

Influencia desestabilizadora

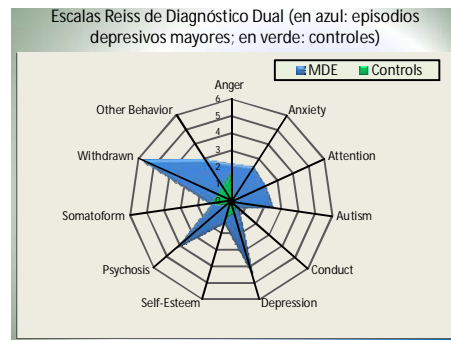
- Disregulación del Apetito y aumento de peso
- Intensificación de la ansiedad, conductas disruptivas
- Síntomas mayores del ánimo, declive cognitivo y un cuadro del tipo de la pseudo-demencia
- ¿Otros cuadros neurológicos? ¿Ictus, cambios en la sustancia blanca?
- Consecuencias cardiopulmonares – hipertrofia ventrículo derecho, hipertensión pulmonar

Episodios depresivos mayores (diagnóstico dual)

Escalas de Reiss para diversos síntomas psiquiátricos en niños con síndrome de Down (datos propios):

Seleccionador de Síntomas Psiquiátricos:
Escala Reiss en Diagnóstico Dual de niños

Puntos subescalas	Epi. Depr. mayor N = 63	Controles N = 12	t-test
Enfadados	1.7 ± 2.0	1.6 ± 2.0	NS
Ansiedad	2.0 ± 1.8	0.4 ± 0.9	< .01
Atención	2.4 ± 1.7	0.9 ± 1.0	< .01
Autismo	2.0 ± 1.8	0.3 ± 0.9	< .01
Conducta	0.7 ± 1.2	0.3 ± 0.9	NS
Depresión	3.8 ± 2.3	0.5 ± 0.8	< .001
Pobre Autoestima	1.1 ± 1.9	0.8 ± 1.2	NS
Psicosis	3.9 ± 2.2	0.8 ± 1.8	< .001
Somatiform	1.0 ± 1.5	0.8 ± 1.2	NS
Aislamiento	4.8 ± 2.8	1.4 ± 2.1	< .001
Otras Conductas	2.8 ± 2.4	1.4 ± 2.2	NS
Reiss Total	26.2 ± 13.0	9.3 ± 8.0	< .001



Conductas regresivas

Incluidas en el llamado "Cerebro vulnerable" se encuentran las conductas regresivas que el Dr. Capone expone desde su experiencia clínica:

En el niño. Aparecen regresiones de habilidades previamente adquiridas: conducta comunicativa, juego, habilidades motoras (motor grueso, motor fino, oral), continencia de esfínteres. Puede haber problemas preexistentes de conducta (trastorno generalizado, trastorno de atención con hiperactividad)

En el adolescente - joven adulto (15-25 años). En 117 personas (64 varones, 53 mujeres) observa deterioro en las áreas cognitivas, ejecutivas, lenguaje y comunicación, habilidades sociales, deterioro emocional. En relación con la psicopatología, encuentra un declive mayor en los síntomas de internalización que de externalización, de diverso grado: episodios de depresión mayor, psicosis, síntomas deficitarios, lentitud, pérdida de habilidades de la vida diaria.

Se hace preciso profundizar en la fenomenología de una regresión que haya sido confirmada

Objetivos: Documentar la fenomenología de la regresión

- Edad, sexo
- Pérdida de habilidades, inicio de las conductas maladaptativas

Diseño:

- Casos: confirmación de la regresión en el desarrollo (documentada). Excluir h/o.
- Espasmos infantiles
- Controles: casos de no regresión, con pocas o ninguna alteración de conducta (ADHD)
- Niños entre 3 y 14 años (en la evaluación)
- Explorados en el Kennedy-Krieger Institute entre 1992 y 2008
- Revisión del historial clínico - evaluación clínica, informes escritos sobre su desarrollo y educación, cuestionarios estándar.

El mensaje fundamental de la ponencia

Se centró en mostrar que algunos de los problemas neuroconductuales más graves que estamos viendo actualmente, como son:

- la regresión,
- el autismo,
- las estereotipias,
- las autolesiones y otras conductas disruptivas

pueden surgir sin que exista aparentemente un problema médico bien definido, tal como se observa en **niños mayores / adolescentes / jóvenes adultos**. Para ello analizó la secuencia del desarrollo cerebral.

El desarrollo del cerebro es diferente en el síndrome de Down

En varios procesos:

- La **proliferación** neuronal en el primer trimestre de embarazo: disminución de neuronas y de glía

- La **migración** de las neuronas en el segundo trimestre del embarazo
- La **sinaptogénesis** en el tercer trimestre del embarazo y hasta los 2 años: hay una reducción en la densidad de ramificaciones sinápticas, por lo que los circuitos se encuentran menos organizados
- La **eliminación sináptica** a los 2-5 años: la normal organización de la poda sináptica sufre una disfunción que favorece la desconexión de importantes sinapsis
- La **reorganización sináptica** a los 12-18 años o más (en las regiones prefrontales durante la pubertad) son vulnerables a la disfunción

Neurogénesis en hipocampo

Puede verse afectada por diversos aspectos negativos que ocurren en el síndrome de Down:

- apnea - hipoxia
- sueño fragmentado
- estrés crónico (cortisol)
- inflamación
- la trisomía 21

La vulnerabilidad del cerebro durante la maduración

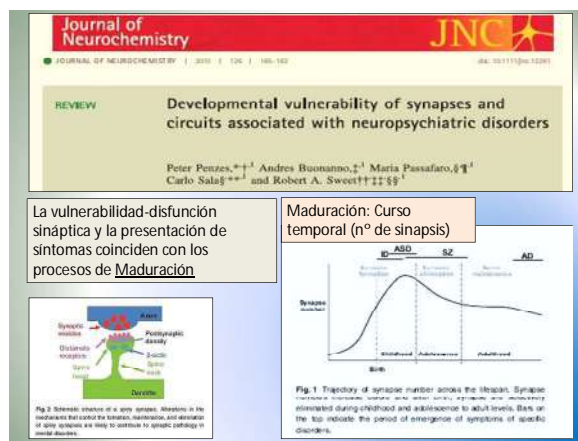
Se manifiesta en la descompensación de:

- Los circuitos prefrontal-subcorticales
- Los circuitos hipocampales-límbicos
- Los mini-circuitos intrínsecos, corticales e hipocampales

La descompensación puede ser debida a problemas fisiológicos adversos (ciertos eventos comórbidos, el estrés oxidativo, etc.), o a eventos neurobiológicos programados que han fallado por su condición trisómica y no son capaces de conseguir el resultado esperado de maduración neuronal.

Hipótesis de trabajo:

- Los previstos procesos de maduración... ¡se tuercen!
- El comienzo de los síntomas coincide con los tiempos previstos de la maduración



Hemos analizado y ofrecido una hipótesis de trabajo que explique el característico comienzo relacionado con la edad y la presentación de los diversos problemas neuroconductuales y de salud mental. En lugar de atribuir a conocidos problemas médicos como factores causantes de los problemas mentales, hemos analizado el papel de la **vulnerabilidad intrínseca** de los cerebros en el síndrome de Down a la hora de explicar la aparición de los síntomas neuroconductuales y psiquiátricos, en el contexto del programa temporal a lo largo del cual se extiende la maduración neural, la cual comienza ya antes del nacimiento y se extiende a lo largo de la niñez y la adolescencia.

Es decir, **los mismos mecanismos neurobiológicos que sirven para dirigir la organización funcional en el cerebro hasta llegar a la adultez son los que se desvían y se tuercen**. Pero no es que exista una enfermedad médica que actúe adicionalmente desviando el desarrollo maduracional, sino que son las propias consecuencias de la trisomía 21, las cuales en ocasiones siguen un camino erróneo por causa de la desorganización que provoca la sobreexpresión de sus genes. En definitiva, lo que interesa y está en juego es el modo en que la trisomía 21, por su propia naturaleza, puede alterar el desarrollo normal de la organización neuronal en las distintas etapas del desarrollo.

¿Cómo afecta el desequilibrio, por ejemplo, sobre los sistemas diversos de neurotransmisión (ACh, DA, 5-HT, Glu, GABA, etc.), cuyo equilibrio organizado va dirigiendo la secuencia de eventos neurales y circuitos a lo largo de las etapas del desarrollo cerebral??

No sólo observamos una reducción en la complejidad de las espinas sinápticas y en los patrones de ramificación dendrítica a nivel ultraestructural, sino que, junto con la hipocelularidad generalizada, hay **circuitos cerebrales específicos que funcionan por debajo de sus posibilidades**, que son nutridos deficientemente y que tienen mayor riesgo de que sufran una descompensación funcional.

Bibliografía

- [Caballero A](#), [Tseng KY](#). GABAergic function as a limiting factor for prefrontal maturation during adolescence. Trends Neurosci. **2016**; 39: 441–448.
- Caballero A, Granberg R, Tseng KY. Mechanisms contributing to prefrontal cortex maturation during adolescence. Neurosci Biobehav Rev. **2016**; 70: 4-12.
- Castillo H, Patterson B, Hickey F, Kinsman A, Howard JM, Mitchell T, Molloy CA. Differences in age at regression in children with autism with and without Down syndrome. J Dev Behav Pediatr. **2008**; 29: 89-93.
- Cha et al. The effects of Obstructive Sleep Apnea Syndrome on the dentate gyrus and Memory in Children. J Neurosci **2017**; 37: 4280-4288.
- Daulatzai MA. Evidence of Neurodegeneration in Obstructive Sleep Apnea: Relationship between Obstructive Sleep apnea and Cognitive Dysfunction in the Elderly. J Neurosci Res **2015**; 93(12): 1778-1794.
- Mircher C et al. Acute Regression in Young People with Down Syndrome. Brain Sci. **2017** Jun; 7: 57.
- Penzen P, Buonanno A, Passafaro M et al. Developmental vulnerability of synapses and circuits associated in neuropsychiatric disorders. J Neurochem **2013**; 126: 165-182.
- Worley G, Crissman BG, Cadogan E, Milleon C, Adkins DW, Kishnani PS. Down Syndrome Disintegrative Disorder: New-Onset Autistic Regression, Dementia, and Insomnia in Older Children and Adolescents With Down Syndrome. J Child Neurol. **2015**; 30: 1147-1152.

3. La apnea obstructiva del sueño, importante comorbilidad asociada al síndrome de Down

Dr Anne-Sophie REBILLAT,
Institut Jérôme Lejeune, Paris, France

Fundamentos

- La principal comorbilidad asociada al envejecimiento en el síndrome de Down es la enfermedad de Alzheimer, para la que todavía no tenemos cura. Por eso es esencial tratar otras causas de disfunción cognitiva en esta población, que son curables. Una de estas causas, aunque todavía poco conocida pese a ser frecuente, es la apnea obstructiva del sueño (AOS).
- La AOS se caracteriza por presentar episodios recurrentes de colapso de las vías respiratorias superiores durante el sueño, con parada del flujo de aire, responsables de la hipoxemia nocturna y de la fragmentación del sueño. Se considera AOS a partir de 5 episodios nocturnos de apnea o hipopnea, y se considera grave cuando supera los 30.

Características de las AOS

- El impacto sobre la calidad de vida es grande: disminuye la calidad de vida (fatiga durante el día y somnolencia), trastornos cognitivos (memoria a corto plazo, concentración), mayor riesgo de hipertensión y enfermedad cardiovascular, asociación con enfermedades metabólicas y con la propia EA (la tasa de AOS en la EA es grande). En la población general el riesgo de apnea (más frecuente en varones) aumenta con la edad y la obesidad. Su prevalencia en varones es del 7%.
- En los adultos con SD la prevalencia de AOS es mucho mayor que en la población general, y muchos presentan AOS grave. En una muestra (Fundación Lejeune) de 31 adultos con SD que presentaban síntomas y a los que se les practicó polisomnografía, la tasa fue del 77,4% (el 48,8% tenía AOS grave). Resultados similares de Sandra Giménez et al (2018) en Barcelona, en un rastreo sistemático de 47 pacientes no sintomáticos: 72,3% (31,9% grave). Cornacchia (2019) muestra datos similares en UCLA. Causas: hipotonía vías respiratorias superiores, hipoplasia medio facial y mandibular, puente nasal plano, paladar óseo corto, macroglosia, glosoptosis (hipotonía), amígdalas y adenoides, cuello corto; obesidad; hipotiroidismo.
- Es esencial el cribado y análisis sistemático, porque con frecuencia la AOS se subestima a pesar de que puede ser tratada.
- Síntomas: ronquidos, suspiros, nocturia, despertares frecuentes durante el sueño, sueño poco reparador, cefaleas matutinas, fatiga, somnolencia durante el día, trastorno cognitivo, cambios de humor.

Diagnóstico y tratamiento

- Exige el estudio del sueño durante una noche con polisomnografía.
- **¿Cuándo hacerlo?** Se recomienda que las personas con SD se lo hagan de manera regular a lo largo de la vida. Recomendamos que cualquier adulto con SD que presente deterioro cognitivo, fatiga, reducción de su actividad psicomotora y/o trastornos de ánimo se haga un estudio.
- La Academia Americana de Pediatría recomienda que se haga uno a los 4 años. Nosotros hemos detectado AOS en la mitad de los bebés de 6 meses.
- **¿Cómo tratar la AOS?**
- Medidas conservadoras: evitar sobrepeso, no dormir boca arriba, trasnochar, medicación sedante/alcohol.
- CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) es muy recomendable, sobre todo si la AOS es grave. La capacidad de adaptación a la CPAP es muy personal: a veces es rápida y otras lenta. Mejora la calidad de vida, tenga o no SD.

- Nueva técnica: Estimulación nerviosa del hipogloso (V. <https://www.down21.org/revista-virtual/1743-revista-virtual-2018/revista-virtual-sindrome-de-down-febrero-2018-n-201/3160-resumen-nuevo-tratamiento-para-la-apnea-obstructiva-del-sueno.html>).

Síndrome de Down, AOS y enfermedad de Alzheimer

- La AOS es una comorbilidad frecuente en SD con EA.
- LA AOS en el SD puede ser clave en el diagnóstico diferencial con respecto a la EA
- LA AOS agrava la progresión de EA (trastorno cognitivo, epilepsia)
- No olvidar que la AOS es un factor de riesgo de deterioro cognitivo modificable porque ¡es tratable!

4. Sueño, EEG, y anomalías conductuales en un modelo de ratón de SD: efectos de la corrección de la dosis de un solo gen

Charles Hoeffler

University of Colorado, Aurora CO. USA

Introducción

- Esta ponencia sirve para introducirnos en un elemento importante en la biología: el hecho de que un solo gen, a través del producto que codifica, puede influir sobre múltiples procesos celulares y en múltiples órganos, provocando de este modo una patología multiorgánica. En consecuencia, la hiperactividad de ese gen consiguiente a una trisomía podrá repercutir —para bien o para mal— sobre muy distintas funciones orgánicas.
- En el cromosoma 21 hay muchos genes que poseen esta propiedad de ejercer una pluri-influencia. Uno de estos genes es el llamado *RCAN1*, cuyo estudio en el SD es el ofrecido en esta ponencia.

Ubicación de *RCAN1* en el cromosoma 21



- El gen *RCAN1* es llamado gen regulador de la **calcineurina 1**.
- Regulador quiere decir que unas veces promueve y otras inhibe la actividad de la calcineurina.
- La proteína que codifica se llama *RCAN1* o calcipresina 1. Y ésta es capaz de inhibir la capacidad fosfatásica de la calcineurina, una enzima que, al provocar cambios estructurales en muchas otras proteínas, regula su actividad y, de esta manera, influye sobre:
 - 1) cómo otros genes pueden ser expresados,
 - 2) cómo los órganos se desarrollan,
 - 3) cómo se ejecutan los procesos inmunitarios frente a las infecciones,
 - 4) cómo se puede ejercitar la cognición y la memoria.
- El laboratorio del Dr. Hoeffler ha estudiado particularmente las consecuencias de la hiperactividad del gen *RCAN1* sobre el cerebro.
- Y su atención ha ido dirigida a estudiar la formación de la memoria, la conducta emocional, el metabolismo neuronal y el envejecimiento. Para ello se vale de modelos animales (ratón) que sobreexpresan el gen *RCAN1*.
- En la actualidad se ha centrado en el envejecimiento y sus mecanismos a través de los siguientes estudios sobre:
 - el estrés oxidativo,
 - el sueño.

RCAN1 y estrés oxidativo

- El estrés oxidativo es secundario a la influencia nociva sobre la funcionalidad de las mitocondrias: su división y sus funciones.
- El exceso de *RCAN1* perturba el funcionamiento de las mitocondrias. Normalmente, las mitocondrias generan y proporcionan abundante energía para la actividad normal de la célula; pero son también fuente de radicales libres de oxígeno.
- Si estos radicales están en exceso, resultan tóxicos y dañan a la célula. En el SD se aprecia claramente la presencia de este estrés oxidativo que, a la larga, contribuye al desgaste celular, el envejecimiento precoz y la enfermedad de Alzheimer.

RCAN1 y sueño

- En la actualidad, los trastornos del sueño en el SD constituyen uno de los temas que despiertan más interés.
- Y no sólo por causa de las frecuentes apneas del sueño sino por otras alteraciones que frecuentemente se observan: retrasos para dormir, despertares frecuentes, intranquilidad, posturas anómalas, etc.
- Hay factores estructurales o anatómicos bien conocidos que contribuyen a la génesis de estos problemas, pero debe haber otros de origen cerebral que no conocemos.
- Preocupa mucho las consecuencias de los trastornos del sueño sobre la cognición y la conducta durante el día.
- El presente estudio ofrece algunos datos sobre el sueño obtenidos en el modelo animal de SD, el ratón Dp16, en el que han estudiado registros de sueño y el EEG.
- Han observado que estos ratones muestran alteraciones en la actividad: un aumento de actividad en la fase inactiva o "de sueño"; este aumento se hizo a expensas del sueño NREM.
- Muestran también diversas irregularidades en el EEG, tanto en las fases de vigilia como de sueño, parecidas a las que se observan en el SD.
- Ahora han empezado a analizar qué pasa con el sueño en los ratones Dp16 cuando se les corrige el exceso del gen RCAN1.

5. Perfiles cognitivos en los niños con síndrome de Down

Silvia Lanfranchi

Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione
Università di Padova, Padova, Italia

Fundamento

- Con frecuencia, el perfil cognitivo de las personas con SD ha sido caracterizado por la presencia de una debilidad relativa en las capacidades verbales, y un punto fuerte cognitivo en la dimensión viso-espacial. Sin embargo, se van acumulando estudios en los últimos años que demuestran que este perfil no está tan claramente definido.
- Por ejemplo, Yang et al. (2014) mostraron que, en el dominio viso-espacial, hay algunos aspectos que son particularmente fuertes mientras que otros son débiles. Tsao y Kindelberger (2009) mostraron no sólo una elevada variabilidad interindividual, sino también que, próximo al perfil clásico, un número importante de niños mostraban el perfil opuesto: mejores habilidades verbales que no verbales.
- Considerando estos aspectos, resulta importante explorar con mayor profundidad el perfil cognitivo e los niños con SD, no sólo para evaluar sus puntos fuertes y débiles, sino para comprender el origen de estas diferencias individuales en los perfiles de desarrollo.

El método utilizado

- Estudio en 60 niños y adolescentes de edades comprendidas entre 7 y 16 años.
- Perfil neurocognitivo: para evitar el efecto suelo, se han utilizado las escalas *WPPSI III* de Weschler. En particular se administraron 5 de los subtest esenciales (Block Design, Object Assembly, Receptive Vocabulary, Picture Naming and Information), lo que permite calcular un índice verbal y otro no verbal.
- Evaluación indirecta mediante el *Developmental Profile III* (Alpern, 2007) and *BRIEF2* (Gioia et al., 2016). Es una entrevista a padres que permite evaluar 5 dominios del desarrollo: concretamente habilidad motora, lenguaje y comunicación, conducta adaptativa, habilidad socio-emocional y habilidad cognitiva.

Resultados

- El análisis de las puntuaciones WPPSI III, mostraron un perfil sin diferencias significativas entre el índice verbal y no verbal. Pero, como era de esperar, hubo una gran variabilidad dentro de los participantes. La gran variabilidad en el lenguaje.
- Los dos índices cognitivos mostraron una relación sólo moderada, aunque significativa, con respecto a la edad. Quiere decir que la edad mental no asciende siempre pese al ascenso de la edad cronológica.
- Se apreció una alta correlación entre la evaluación directa de la cognición (WPPSI III) y los índices de desarrollo cognitivo y de lenguaje evaluados por los informes de los padres (Developmental Profile III). Los padres aciertan.
- Por último, fue moderada la correlación entre los índices WPPSI III y la función adaptativa.
- Para comprender mejor la alta variabilidad inter-individual en las puntuaciones WPPSI III, se realizó un análisis 'cluster' que reveló la presencia de 3 subgrupos diferentes:
 - 1) Individuos con perfil clásico: mayores habilidades no-verbales que verbales.
 - 2) Individuos con perfil opuesto: mayores habilidades verbales que no-verbales.
 - 3) Individuos que mostraron una mejor ejecución en su conjunto, sin diferencias entre sus dominios verbales y no-verbales.
- Al analizar en cada grupo la correlación entre los índices WPPSI y el número de horas dedicadas a terapias (lenguaje y motora), se apreció una relación significativa entre el

tiempo dedicado a la terapia del lenguaje y el índice verbal alcanzado, pero sólo en el grupo que mostró mejores habilidades verbales.

Conclusiones

- En conjunto, los resultados indican que, junto al perfil cognitivo clásico, existen otros perfiles en relación con las habilidades viso-espaciales y verbales, en donde las verbales pueden superar a las viso-espaciales o mantenerse al mismo nivel.
- Además, la edad influye sólo parcialmente en el desarrollo de las habilidades.
- Los datos favorecen la idea de que, junto a los factores genéticos, existen otros factores que contribuyen a establecer diferencias interindividuales en el desarrollo cognitivo-conductual en el SD (V. Artículo que se adjunta).
- Por ejemplo, intervenciones específicas precoces influirán sobre las respectivas habilidades, incluidas las verbales (o al menos algunas de ellas), consiguiendo que el nivel verbal sea superior al no-verbal.

Ver el Editorial: "*La influencia del entorno*" en: <https://www.down21.org/revista-virtual/1762-revista-virtual-2019/revista-virtual-junio-2019-n-217.html>

6. Relación entre el funcionamiento ejecutivo y la conducta en los niños con síndrome de Down

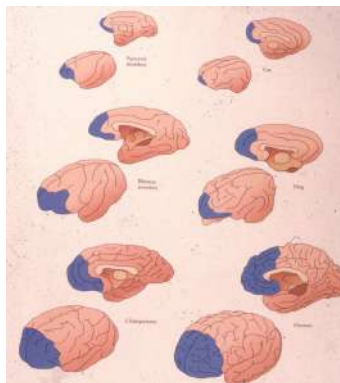
Anna Esbensen

Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Cincinnati, Ohio, USA

Planteamiento

- Aun cuando las personas con SD se muestran con un fenotipo conductual y cognitivo peculiar, existe una amplia variabilidad entre los individuos que se manifiesta en diferentes dominios, incluidos
 - la auto-regulación,
 - el funcionamiento socio-emocional,
 - la cognición,
 - la atención,
 - el lenguaje y
 - las habilidades motoras.
- En la población general, uno de los dominios que aglutina los problemas en el funcionamiento socio-emocional y en la auto-regulación es el funcionamiento ejecutivo, que depende fuertemente de la corteza prefrontal. es el área de la corteza cerebral que se encuentra más desarrollada en la especie humana, y se encuentra particularmente afectada en el cerebro del síndrome de Down.

La corteza prefrontal en el cerebro de las distintas especies



Descripción

- En los niños con desarrollo ordinario, las áreas del funcionamiento ejecutivo influyen sobre:
 - la conducta,
 - las habilidades sociales y de la vida diaria,
 - la capacidad de ajuste,
 - la relación con maestros y compañeros,
 - los logros y la competencia académica.
- Si bien en los niños con desarrollo típico se ha explorado extensamente la relación entre el funcionamiento ejecutivo y la conducta maladaptativa, en los niños con SD esta relación permanece mucho más indeterminada.
- Nuestro estudio se ha dirigido a evaluar la actual relación entre los informes proporcionados por los padres de niños con SD sobre el funcionamiento ejecutivo y la conducta maladaptativa.
- Y al mismo tiempo hemos intentado replicar la relación entre los informes proporcionados por los maestros sobre el funcionamiento ejecutivo y la conducta maladaptativa.

- Los puntos más débiles observados en la función ejecutiva según las pruebas de laboratorio son:
 - la memoria operativa, especialmente verbal
 - la inhibición de la respuesta
 - el cambio o flexibilidad
 - la planificación
- Y según las informaciones de los padres/educadores, los puntos más débiles son:
 - la memoria operativa
 - la planificación
 - el control de la inhibición
 - mientras que no se observan en la flexibilidad y el cambio.
- En conjunto se aprecia una relación inversa entre calidad de la función ejecutiva y conducta maladaptativa.
- No siempre coinciden las apreciaciones de los padres con las de los educadores.

Contenidos relacionados con las funciones ejecutivas en el síndrome de Down

- <https://www.downciclopedia.org/neurobiologia/funciones-ejecutivas-bases-fundamentales.html>
- <https://www.downciclopedia.org/neurobiologia/la-funcion-ejecutiva-en-el-sindrome-de-down.html>
- <https://www.downciclopedia.org/neurobiologia/la-funcion-ejecutiva-en-el-sindrome-de-down.html>
- ¿Evolucionan las funciones ejecutivas a lo largo de la vida?
<https://www.sindromedownvidaadulto.org/no27-octubre-2017/articulos-no27-vida-adulta/funcion-ejecutiva-en-el-sindrome-de-down/>

7. Medición del lenguaje hablado para evaluar la eficacia del tratamiento para el síndrome de Down

Leonard Abbeduto (Universidad de California, Davis, EE. UU.), Angela John Thurman (Universidad de California, UC, Davis, EE. UU.), Audra Sterling (Universidad de Wisconsin) Madison, EE. UU.), Jamie O. Edgin (Universidad de Arizona, EE. UU.), Stephanie Sherman (Emory University, EE. UU.) Y Elizabeth Berry-Kravis (Rush University, EE. UU.)

Comunicación y lenguaje en respuesta al tratamiento en el SD (6-23 años)

- Las personas con SD tienen desafíos especiales en el área del lenguaje, especialmente el "lenguaje expresivo" (es decir, la capacidad de hablar palabras, frases y oraciones para comunicarse con otras personas). En promedio, las personas con síndrome de Down desarrollan habilidades de lenguaje expresivo más lentamente y menos plenamente que las personas con un desarrollo típico. De hecho, algunos aspectos del lenguaje expresivo se encuentran entre los mayores desafíos que enfrentan.
- Por otra parte, las causas de las dificultades del lenguaje expresivo en el SD son multifactoriales: intervienen tanto las alteraciones cerebrales como las de los órganos utilizados en el habla y su aprendizaje.
- Sin duda, los tratamientos (sean de carácter educativo o de carácter farmacológico) que podrían mejorar el lenguaje expresivo serían muy impactantes en la vida diaria de las personas con síndrome de Down; pero eso significa que necesitamos herramientas capaces de evaluar con la adecuada sensibilidad el lenguaje expresivo, y así poder definir con precisión los efectos de esos tratamientos.
- Concretamente, fármacos que han demostrado su utilidad en el desarrollo y actividad de modelos animales de SD, han resultado ineficaces en los ensayos clínicos. Ciertamente un ratón no es comparable a un ser humano. Pero a veces queda la duda de si los métodos que habitualmente empleamos para evaluar la respuesta y resultados en las personas con SD no son lo suficientemente sensibles como para objetivar un cierto beneficio.

Objetivo

- Por ello nuestro objetivo es analizar una metodología desarrollada por nosotros, que sea capaz de evaluar el lenguaje expresivo en personas con SD u otros retrasos en el desarrollo (6 a 23 años).

Metodología

- Hemos desarrollado un método para medir las habilidades del lenguaje expresivo de las personas con discapacidades intelectuales, incluidas las que tienen síndrome de Down. El método se llama *Muestreo de Lenguaje Expresivo* (ELS). El método involucra a un examinador que interactúa con una persona con síndrome de Down para:
 - (1) hablar libremente sobre un tema concreto (por ejemplo, la escuela, la familia, los amigos) y
 - (2) contar la historia en un libro ilustrado sin palabras.
- La situación y el comportamiento del examinador se controlan cuidadosamente para que estemos seguros de que el lenguaje producido es representativo de la verdadera capacidad lingüística del individuo con síndrome de Down.

Resultados

- Probamos el ELS en más de 80 personas con síndrome de Down, de 6 a 23 años, y en los análisis realizados hasta el momento se encontró que:
 - (1) la mayoría de las personas pueden completar las actividades de ELS a un nivel adecuado, incluidas las habilidades expresivas sintácticas y la inteligibilidad, y que el método es adecuado como elemento de medición en los estudios de tratamiento;

(2) en ausencia de cualquier tratamiento, el desempeño en las actividades de ELS es notablemente consistente durante un período de tiempo corto (es decir, no hay mejoría o disminución en las pruebas repetidas, en promedio, y el desempeño de los individuos también es consistente en el tiempo);

(3) el rendimiento en la medida de ELS es similar al rendimiento en otras pruebas de lenguaje.

- Más técnicamente, podemos decir que la medida de ELS es factible, tiene efectos de aprendizaje mínimos, muestra buen test-retest, y tiene una validez de construcción sólida para personas con SD de 6 años o más que pueden emitir expresiones de varias palabras.

Conclusiones

Los resultados nos han animado a perfeccionar el método de modo que pueda ser utilizado sistemáticamente en los estudios sobre la eficacia de tratamientos de tipo conductual o farmacológico en el lenguaje, tanto en el SD como en otras discapacidades.

8. Indicadores tempranos de comunicación y lenguaje de respuesta al tratamiento

Angela John Thurman (Universidad de California, Davis, EE. UU.), Leonard Abbeduto (Universidad de California, Davis), Deborah Fidler (Universidad Estatal de Colorado, EE. UU.), Lisa Daunhauer (Universidad Estatal de Colorado), Anna Esbensen (Centro Médico del Hospital Infantil de Cincinnati, EE. UU.), Carolyn B. Mervis (Universidad de Louisville, EE.UU.)

Planteamiento

- El lenguaje es un área de particular desafío para la mayoría de las personas con síndrome de Down (SD). Las dificultades en el lenguaje a menudo no solo son evidentes cuando se comparan con sus compañeros de desarrollo típico, sino también cuando los niños con SD se comparan con los niños con otros trastornos del desarrollo neurológico.
- A menudo se aprecia claramente que, ya en los primeros años de vida, los niños con SD tienen serios retrasos tanto en las habilidades de comunicación temprana (precursores lingüísticos) como en el lenguaje hablado: retrasos cuando los niños comienzan a vocalizar, gesticular y producir sus primeras palabras.
- Además, debido a que la velocidad a la que los niños con SD aprenden es más lenta que la velocidad a la que aprenden sus compañeros de desarrollo típico, los retrasos se hacen más pronunciados con el tiempo.
- Se cree que estas diferencias tempranas desencadenan una serie de cambios en la forma en que los niños con SD aprenden y en la trayectoria del desarrollo cerebral de los niños.
- Se postula que las diversas formas de tratamientos (educativos, de comportamiento y/o medicamentos) que pueden aplicarse en fase temprana del desarrollo, pueden producir los beneficios más generalizados. Pero necesitamos herramientas suficientemente sensibles para evaluar las posibles mejoras en la comunicación y el lenguaje

Objetivo

- Evaluar medidas de comunicación temprana y desarrollo del lenguaje hablado que se pueden usar como medidas de eficacia para estudios de tratamiento, en niños pequeños con síndrome de Down u otros retrasos en el desarrollo (2 a 7 años).
- Puesto que el lenguaje es el principal medio por el que un niño se relaciona con su ambiente, le permite hacer preguntas, comunicar sus necesidades y conectar socialmente, el tratamiento que consiga mejoría en el lenguaje logrará beneficios más amplios, mejorará la calidad de vida: tendrán alta prioridad.

Metodología

- Está basada en el método ELS, antes mencionado. Pero debido a las edades de aplicación, las tareas mismas resultan especialmente desafiantes para niños tan pequeños y con peores capacidades para el lenguaje, incluido el gestual y el blableo y otras vocalizaciones. Por eso necesitamos mediciones diferentes de actividades comunicativas que preceden a la utilización de términos o palabras concretas.
- Utilizamos la interacción del niño con un examinador en dos contextos:
 - (1) una actividad de juego de mesa semiestructurada y
 - (2) una actividad de juego de piso semiestructurado.
- Aunque se basan más en el juego, estas situaciones y las interacciones del examinador con el niño se controlan cuidadosamente para garantizar que la comunicación observada refleje más claramente la capacidad comunicativa del niño

Resultados

Disponemos de datos muy preliminares que nos animan a seguir analizando esta metodología evaluativa del desarrollo del lenguaje en sus etapas más tempranas, con posibilidades de aplicación para valorar la eficacia de los diversos tratamientos.

9. La Fluencia Verbal Semántica como una herramienta de diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down

Rafael de la Torre, Aida Cuenca, Laura del Hoyo

Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas, IMIM, Barcelona, Universidad de California, Davis, USA

Fluencia Verbal Semántica en el SD

- El síndrome de Down (SD) es un trastorno de discapacidad intelectual (ID) en el que el procesamiento del lenguaje y, más específicamente, el procesamiento semántico, son dominios fuertemente deteriorados.
- Para los adultos con SD, la edad aumenta el riesgo de desarrollar síntomas clínicos de la enfermedad de Alzheimer (EA), debido a la sobreexpresión de los genes que codifican la aplicación, una de las principales causas de la aparición temprana de amiloidosis de los péptidos A β .
- En la población general, las deficiencias verbales de fluidez se consideran un factor predictivo de EA, ya que la tarea de fluidez verbal semántica (SVFT) es una herramienta útil para explorar el procesamiento semántico y para mejorar el diagnóstico temprano de la EA.

Que evaluamos en la Fluencia Verbal Semántica?

Generation of the maximum number of animals in one minute

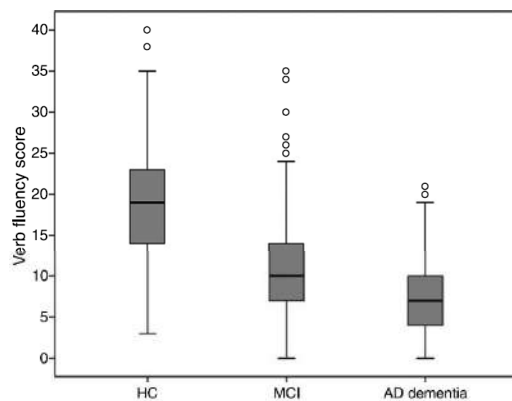
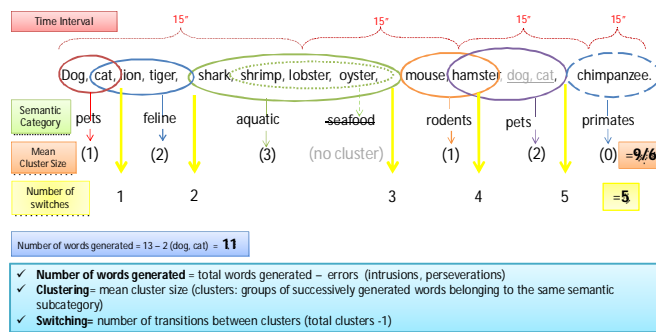


Fig. 1. Verb fluency performances of healthy controls (HC), mild cognitive impairment (MCI), and mild Alzheimer's disease (AD) dementia groups.

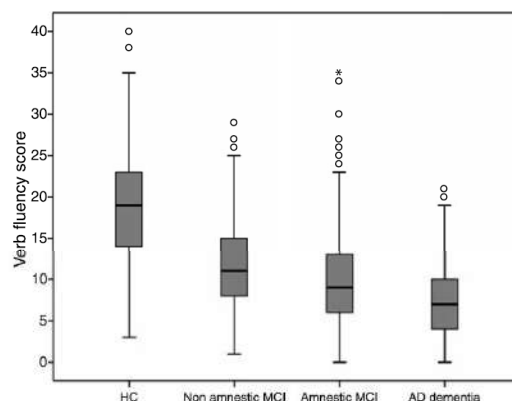


Fig. 2. Verb fluency performances of healthy controls (HC), non amnesic mild cognitive impairment (MCI), amnesic MCI, and mild Alzheimer's disease (AD) dementia groups.

HC=Controles sanos; MCI= trastorno cognitivo ligero; AD=Enfermedad de Alzheimer
 Alegret M. J Alzheimers Dis. 2018;62(2):611-619.

- Desconocemos la asociación entre el patrón de fluidez verbal semántica (SVFP) y los signos tempranos de demencia tal como ya conocemos en la población general y si ambos correlacionan con marcadores de amiloidosis en la SD.

Objetivo

- Evaluar la fluidez verbal semántica (SVFP) en una población joven adulta con SD y valorar si esta correlaciona con signos tempranos de demencia y biomarcadores de amiloidosis

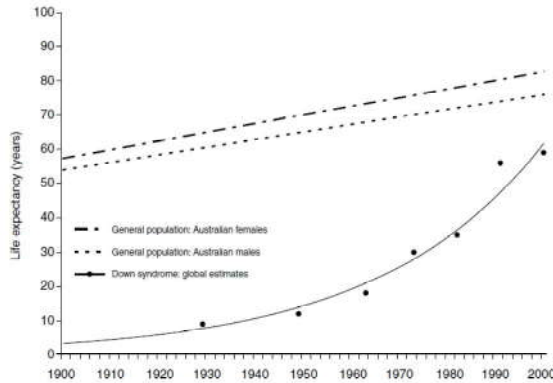
Resultados

- En SD, hay peor desempeño en SVFT y las habilidades de comunicación son más pobres en comparación con la población general
- El desempeño en SVFT se asociaron con concentraciones más altas de A β 42 en plasma, una puntuación DMR más alta y habilidades de comunicación deterioradas (ABAS-II).
- La producción total de palabras y la capacidad de cambio de las agrupaciones semánticas en SVFT fueron buenos indicadores de la concentración de A β 42 en plasma.

10. La enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down

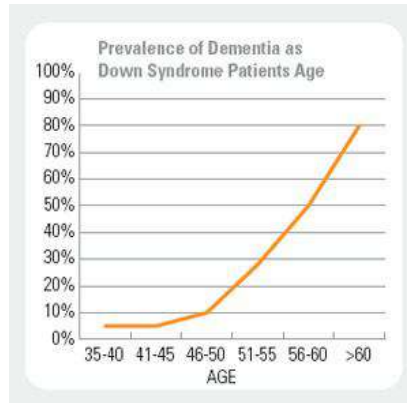
Nota: Agrupamos las diversas ponencias presentadas sobre este tema desde distintas perspectivas.

La esperanza de vida de las personas con síndrome de Down está aumentando progresivamente



Bittles, Glasson et al. 2004

La prevalencia de demencia en el síndrome de Down aumenta a partir de los 40 años y es muy alta en mayores de 60 años.



<http://www.alznyc.org/newsletter/spring2007/19.asp>

Cada vez más expertos en el mundo estudian la enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down

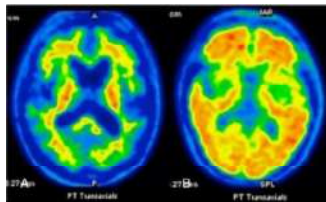


10A. Cognición y Tomografía PET de amiloide

Sigan Hartley

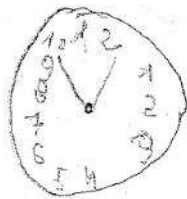
University of Wisconsin, Madison. USA

- ¿Cómo evoluciona la cognición con el paso del tiempo? La cognición evoluciona diferente según la edad:
 - < 40 años
 - 40-50
 - >50
- No se detectan diferencias por sexo
- Un PET PIB positivo (43,8%) se asocia con afectación de
 - Memoria/ aprendizaje
 - Función ejecutiva /memoria de trabajo
 - Construcción visoespacial
 - Procesamiento motor

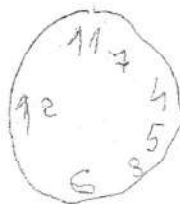


La importancia de hacer un seguimiento: “Dibuja un reloj que marque las 11:10h”

17-12-2008



17-02-2010



07-04-2011




FUNDACIÓ CATALANA SÍNDROME DE DOWN

10B. Biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer

Juan Fortea

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Fundació Catalana Síndrome de Down, Barcelona, España

- Es muy importante disponer de biomarcadores biológicos que, analizados en los líquidos orgánicos (plasma, líquido cefalorraquídeo), sirvan de señal segura para confirmar el inicio y la presencia de la demencia en el SD, que es el síntoma específico que define a la enfermedad de Alzheimer.
- El estudio de los biomarcadores se centra en el análisis de sustancias que están presentes en el cerebro como consecuencia de:
 - la patología Alzheimer: proteínas β -amiloides, proteínas tau fosforiladas, y
 - la patología neurodegenerativa: neurofilamento ligero.



Diagnosticar la Enfermedad de Alzheimer es un reto en el SD

Muestras biológicas → Biomarcadores



FCSD...



- Fortea y col. demostraron recientemente que los biomarcadores en el LCR tienen una buena capacidad diagnóstica para detectar la enfermedad de Alzheimer en los adultos con SD, mientras que los biomarcadores en el plasma mostraban una menor capacidad diagnóstica a excepción del neurofilamento ligero.
- Aunque se ha visto que la extracción del LCR es bien tolerada en los adultos con SD, no obstante la maniobra es claramente menos aceptada que la simple extracción de sangre. De ahí el interés por incrementar el análisis para encontrar biomarcadores en plasma que sean más sensibles y, por tanto, más fiables, para diagnosticar la presencia de EA precozmente en el SD.

La punción lumbar es un procedimiento seguro en las personas con DS

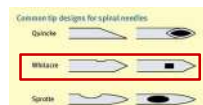


Feasibility of Lumbar Puncture in the Study of Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Alzheimer's Disease in Subjects with Down Syndrome



Maria Carmen Ingarrò^{1,2}, Yelena Surova^{1,2}, Sebastian Nilsen^{1,2}, Ananya Eswaran^{1,2}, David Benayahu^{1,2}, Laura Nilsen^{1,2}, Daniel Alvarado^{1,2}, Roy Rosenfeld^{1,2}, Rafael Hübner^{1,2}, Adhara López^{1,2}, and Hava Finkel^{1,2}

Results: There were no adverse events in 100% of our participants. The most frequent complication was headache (6.25%); only one subject reported a typical post-lumbar puncture headache with moderate severity that required analgesic treatment. Dizziness (3.75%) and back pain (7.25%) were also reported. All the participants that reported complications belonged to the active group.



FCSD...



Razones para realizar estudios de biomarcadores en DS



1. Diagnóstico y pronóstico diferente

2. Fisiopatología de la EA en el SD

3. Selección y monitorización del tratamiento en ensayos clínicos

FCSD...

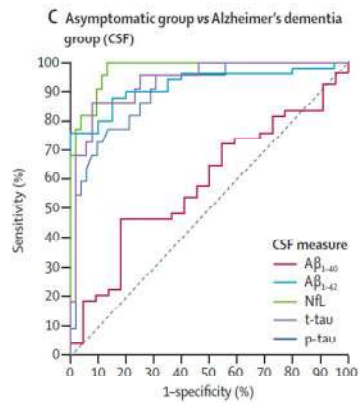
Las siguientes tres imágenes muestran la validez actual de varios biomarcadores obtenidos tanto en el plasma con el líquido cefalorraquídeo: una proteína beta-amiloide, las proteínas tau y el neurofilamento ligero.

THE LANCET
Neurology

Plasma and CSF biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study



Juan Fortea, María Carmena Inga, Arroyo Benítez, Susana Fernández, Laura Valde, Adolfo Barreiro, David Alakia, José Piquero, Luis Muñoz, Olivero Pérez, Mery Gil-Lam, Alejandro Valde, María, Christopher Fitz, José Clemente, Sebastián Villeda, Constanza Delgado, Fabiano Luchini, Adolfo Barreiro, Adolfo Barreiro



CSF core AD biomarkers have excellent diagnostic performance

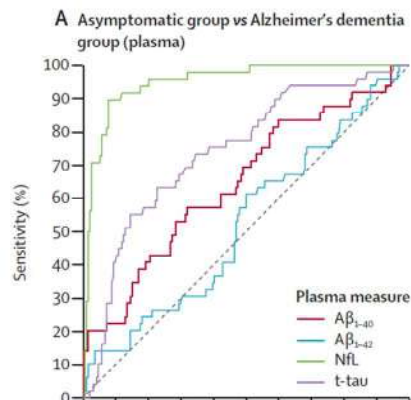


THE LANCET
Neurology

Plasma and CSF biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study



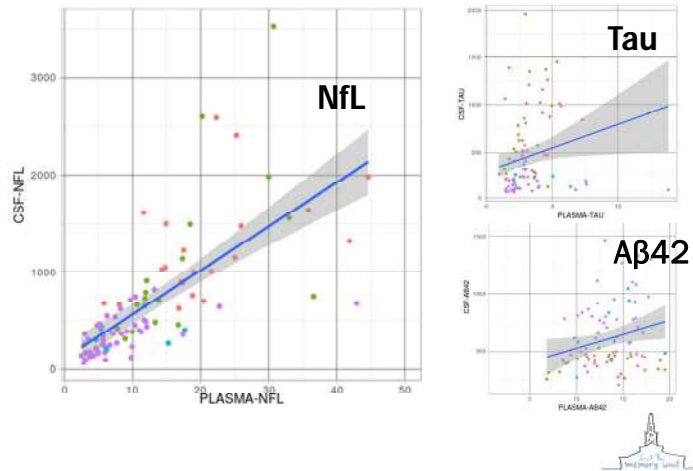
Juan Fortea, María Carmena Inga, Arroyo Benítez, Susana Fernández, Laura Valde, Adolfo Barreiro, David Alakia, José Piquero, Luis Muñoz, Olivero Pérez, Mery Gil-Lam, Alejandro Valde, María, Christopher Fitz, José Clemente, Sebastián Villeda, Constanza Delgado, Fabiano Luchini, Adolfo Barreiro, Adolfo Barreiro



Plasma NfL are equally useful and can change current clinical practice



Plasma-CSF correlations



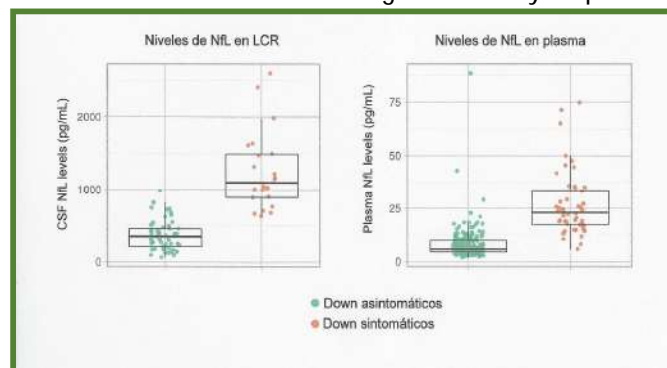
10C. Biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer en vesículas extracelulares derivadas de neuronas en el síndrome de Down

Aurélie Ledreux

Knoebel Institute for Healthy Aging, University of Denver, Denver, CO. USA

Biomarcadores de EA en el SD

- Ya se ha señalado la importancia de disponer de biomarcadores biológicos que, analizados en los líquidos orgánicos (plasma, líquido cefalorraquídeo), sirvan de señal segura para confirmar el inicio y la presencia de la demencia en el SD, que es el síntoma específico que define a la enfermedad de Alzheimer.
- El estudio de los biomarcadores se centra en el análisis de sustancias que están presentes en el cerebro como consecuencia de:
 - la patología Alzheimer: proteínas β -amiloides, proteínas tau fosforiladas, y
 - la patología neurodegenerativa: neurofilamento ligero.
- Aunque se ha visto que la extracción del LCR es bien tolerada en los adultos con SD, no obstante la maniobra es claramente menos aceptada que la simple extracción de sangre. De ahí el interés por incrementar el análisis para encontrar biomarcadores en plasma que sean más sensibles y, por tanto, más fiables, para diagnosticar la presencia de EA precozmente en el SD.
- Valores del biomarcador Neurofilamento ligero en LCR y en plasma.



Fortea J, Carmona-Iragui M, Benejam, B. et al. Plasma and CSF biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study.

Las vesículas extracelulares

- A tal fin se ha explorado el papel que puedan tener las Vesículas Extracelulares (VEs). Son unas partículas pequeñísimas (nanoescala) que son segregadas por todo tipo de células y vertidas en la sangre. Contienen diversas moléculas bioactivas (p. ej., proteínas, ácidos nucleicos, lípidos) y ejercen importantes funciones en la señalización, recogida de proteínas no deseadas e incluso transferencia de patógenos.
- Circulan en la sangre por todo el organismo y por su pequeño tamaño difunden a todos los elementos líquidos del organismo, incluido el LCR y los espacios extracelulares, tanto en el cerebro como en el resto de los órganos.
- Las VE derivadas de las neuronas poseen marcadores específicos en su superficie que permiten identificarlas del resto en los líquidos biológicos como es la sangre. Por tanto es posible analizar en la sangre el contenido propio de tales vesículas que lógicamente expresarán los vertidos peculiares de las neuronas, incluidos los patológicos.

Posibles biomarcadores en las VE

- En un estudio previo realizado en VE derivadas de neuronas contenidas en plasma de 84 personas (controles y SD), comprobamos que los niveles de β -amiloide 42, P-Tau T181 y P-Tau S396 se encontraban significativamente más elevados en las personas con SD que en los controles para cualquier edad, empezando ya en la infancia, mucho antes de que apareciera la etapa preclínica de EA. Además, los niveles de P-Tau S396 estaban aumentados en los adultos con SD y AD prodrómico o plenamente sintomático, comparados con los adultos con SD pero sin demencia.
- El objetivo de nuestro actual trabajo es medir en VE derivadas de neuronas en el plasma de personas con SD varios biomarcadores (Tau, fosfo-Tau, beta-amiloide 42 y neurofilamento ligero), y relacionarlos con las evaluaciones cognitivas, con el fin de investigar si podrían ser predictores de la trayectoria y de la edad de comienzo de la patología EA.
- Para ello hemos dispuesto de 55 personas con SD (media de edad: $46,8 \pm 9,4$ años). Nuestros datos preliminares muestran que los niveles de β -amiloide 42, Tau total, fosfo-Tau T231 o neurofilamento ligero aumentan progresivamente en las VE neuronales, con los niveles más bajos en los adultos con SD sin problemas cognitivos, niveles moderados en los adultos con SD y EA prodrómica, y los niveles más altos en los adultos con SD y EA. No se apreciaron diferencias intergrupales respecto al β -amiloide 40, aunque sus niveles mostraron relación con la edad.
- En conclusión, las VEs derivadas de neuronas y obtenidas del plasma (un medio no invasivo) pueden ser un buen medio para analizar la biología molecular de la neuropatología de la EA en el SD y quizá sirvan para conseguir un buen biomarcador que permita definir la detección precoz de la EA en el SD.

10D. La enfermedad cerebrovascular (en RM)

Adam Brickman

Columbia University, USA

La enfermedad cerebrovascular es frecuente en la enfermedad de Alzheimer; ¿juega un papel importante también en el síndrome de Down?

- Los factores de riesgo vascular el síndrome de Down son algo diferentes: Hay menos porque:
 - Es menor la incidencia de hipertensión arterial y de arteriosclerosis

- Hay más porque hay más
 - obesidad, sedentarismo
 - síndrome de Apnea obstructiva del sueño
 - Angiopatía amiloide cerebral

Los marcadores de enfermedad cerebrovascular aumentan a lo largo de la evolución de la enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down

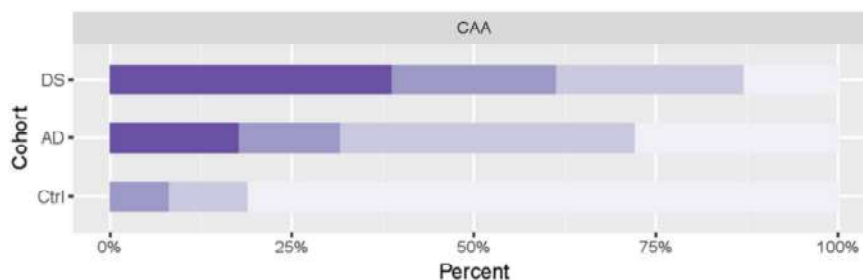
10E. Patología cerebrovascular, envejecimiento, y enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down

Margaret Head

University of Kentucky, USA

Hemos investigado los cambios que sufren los vasos sanguíneos en el cerebro de las personas con SD con la edad, y ver si esos cambios conducen a un más temprano comienzo de la demencia u otros cambios cognitivos. En las personas con enfermedad de Alzheimer (EA) que no tienen SD estamos viendo más modificaciones en los vasos sanguíneos que las clásicas placas y ovillos. Esto es importante porque si desarrollamos tratamientos que se limitan a reducir las placas y ovillos pero no mejoran el modo en que funcionan los vasos, puede que no seamos capaces de mejorar la cognición y la memoria en las personas con la EA. Por eso es importante comprender cómo se puede tratar también la patología de los vasos y comprender en qué grado contribuye al desarrollo de la demencia.

- Como se ha expuesto anteriormente, las personas con SD están protegidas de la hipertensión y la aterosclerosis pero, en cambio, la proteína beta-amiloide se acumula en la pared de las arterias (es la llamada angiopatía amiloide). Y eso hace que no se contraigan y se dilaten bien, en perjuicio del modo en que la sangre fluye por ellas dentro del cerebro, según sus necesidades.
- Además las paredes de los vasos se hacen más frágiles y eso significa que la sangre puede escaparse y formar microhemorragias cerebrales. Esos fenómenos contribuyen a alterar los procesos de cognición y memoria, sumándose a los cambios propios de la EA.
- Estos microsangrados aumentan con la edad en personas con síndrome de Down. ¿Hay algún modo de evitar esta patología? ¿O de conseguir que los vasos funcionen mejor a pesar de tenerla?
- La angiopatía amiloide cerebral es más frecuente en la enfermedad de Alzheimer asociada al síndrome de Down que en la de la población general, como se aprecia en la figura.



CAA: Angiopatía amiloide cerebral

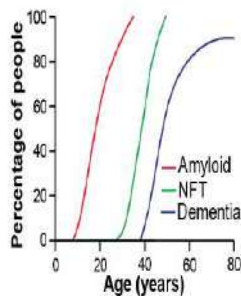
10F. Implicación de distintos genes, además de *APP*, en el desarrollo de la patología tipo Alzheimer en el síndrome de Down

Frances Wiseman

University College London, R.U.

Introducción

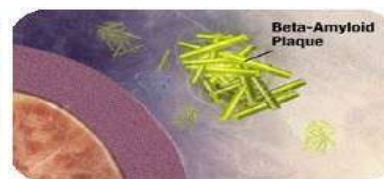
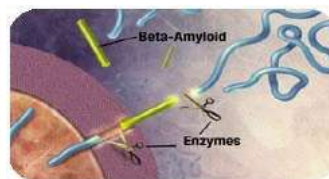
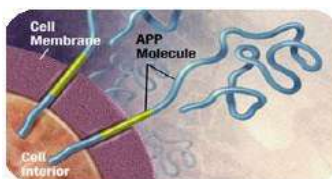
- Las personas con síndrome de Down (SD) tienen mayor riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer (EA).
- La esperanza de vida de las personas con SD ha incrementado enormemente. De media, estas personas viven más de 60 años.
- Sin embargo, a los 40 años de edad todas las personas con SD presentan alteraciones cerebrales idénticas a las encontradas en la EA: ovillos neurofibrilares y placas amiloides.
- A los 60 años de edad dos tercios han desarrollado demencia.



- El consorcio de investigación (LonDowns, London Down Syndrome Consortium <https://www.ucl.ac.uk/london-down-syndrome-consortium>) ha demostrado que la demencia es una de las principales causas de muerte en la población SD en el Reino Unido.
- En su laboratorio, en colaboración con una red de grupos (LonDowns) han estado investigando qué factores contribuyen al riesgo de desarrollar EA y demencia en personas que tienen SD.

Resultados

- Sus resultados demuestran que un gen o grupo de genes en el cromosoma 21, además de *APP*, podrían estar implicados en el desarrollo de AD en personas con SD.
- El cromosoma 21 codifica alrededor de 230 genes.
- La aparición temprana de EA está asociada a las copias extras de estos genes.
- Uno de estos genes es *APP* que codifica la proteína precursora del amiloide y es fundamental para el desarrollo de EA.
- La proteína APP se rompe en el cerebro dando lugar a β - amiloide que forma las placas



- En personas con SD el amiloide se empieza a acumular **al final de la primera década de vida y principio de la segunda** y es el primer cambio asociado al desarrollo de demencia.
- El amiloide también se encuentra en el cerebro de las personas que tienen EA en la población general y se cree que hace que las neuronas dejen de trabajar adecuadamente.
- Para estudiar cómo el amiloide se forma en personas con SD usaron dos modelos animales:
- Uno de ellos tiene un cambio en sus genes que hace que se acumule el amiloide en el cerebro
- El otro ratón tiene una copia extra del cromosoma 21 en el que falta el gen *APP* y que no acumula amiloide en el cerebro.
- Cruzaron estos ratones para producir ratones que tuvieran acumulación de amiloide en el cerebro y una copia extra del cromosoma 21 (excepto el gen *APP*)
- Los ratones con la copia extra del cromosoma 21 (pero no extra *APP*) y que producían amiloide, mostraron más acumulación de amiloide en los cerebros que los ratones sin copia extra del cromosoma 21 pero que producían amiloide (*TgAPP*)
- Esto sugiere que otro gen en el cromosoma 21, diferente de *APP*, podría contribuir al desarrollo de las placas amiloides en los cerebros de las personas con SD.

Conclusiones

- También demostraron que el incremento en la acumulación de placas amiloides estaba unido a cambios en el tipo de β -amiloide formado por los ratones que tienen una copia extra del cromosoma 21.
- Este cambio hace más probable que se formen depósitos.
- Ahora están estudiando **qué genes del cromosoma 21 producen estos cambios.**
- **En resumen**, este trabajo demuestra que otros genes, además de *APP*, del cromosoma 21 **pueden ser importantes para el desarrollo de la patología EA en el SD.**
- Esperan que el entendimiento de cómo otros genes puedan afectar el desarrollo de la EA en el SD pueda **ayudar a desarrollar nuevos tratamientos para parar o ralentizar el desarrollo de la demencia.**

Conclusiones finales

- La enfermedad de Alzheimer es el principal problema médico de las personas con síndrome de Down Hay un creciente interés en el estudio de la enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down
- Estamos siendo capaces de diagnosticar la EA (cognición, BK...) y avanzar en los mecanismos que subyacen a la enfermedad de Alzheimer
- Debemos estar preparados para la llegada de ensayos clínicos La investigación en el síndrome de Down es fundamental para avanzar en el camino hacia la curación de la enfermedad de Alzheimer

11. Alteraciones de la vía metabólica de NGF y de inflamación en el síndrome de Down

M. Florencia Iulita, A. Claudio Cuello

Department of Pharmacology & Therapeutics
Montréal, Canada

Introducción

- La enfermedad de Alzheimer puede ser uno de los principales problemas médicos en adultos mayores con síndrome de Down. La razón detrás de esto es la copia adicional del cromosoma 21, que contiene un gen conocido como *proteína precursora de amiloide (APP)*, a partir de la cual se produce una proteína llamada *beta-amiloide*. Esta es la misma proteína "pegajosa" que forma agregados (conocidos como placas amiloides) fuera de las células cerebrales en los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Aunque los avances científicos han encontrado que otros genes en el cromosoma 21 también son responsables de las dificultades cognitivas que enfrentan las personas con síndrome de Down durante el envejecimiento, la acumulación cerebral de beta-amiloide representa el vínculo más directo con la enfermedad de Alzheimer. De hecho, un examen microscópico de placas de amiloide en síndrome de Down y en Alzheimer mostraría imágenes prácticamente indistinguibles. La principal diferencia es que si bien la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer es baja en adultos de 50-60 años en la población general (alrededor 5-6%), en adultos con síndrome de Down puede ser tan alta como 60-80%.

¿Pero cuándo comienza a desarrollarse la enfermedad de Alzheimer?

- En general, la enfermedad de Alzheimer suele definirse y diagnosticarse en relación a los problemas de memoria asociados. Sin embargo, los últimos avances científicos han indicado que los cambios cerebrales que conducen a la enfermedad de Alzheimer comienzan a desarrollarse muchísimos años antes de que se manifiesten los signos de pérdida de memoria y demencia. Dicho de otro modo, existe un lapso de tiempo entre el inicio de la patología de Alzheimer (los cambios que se acumulan en el cerebro) y sus síntomas, de modo que la enfermedad evoluciona "silenciosamente" durante años antes de que se vuelva sintomática. Esta fase se conoce como enfermedad de Alzheimer preclínica.
- La progresión silenciosa de la enfermedad de Alzheimer no ocurre sólo en los ancianos; también sucede en sujetos con síndrome de Down. Esto tiene importantes implicancias. Primero, significa que si pudiéramos encontrar indicadores o *biomarcadores* que indiquen que este proceso "silencioso" ha comenzado, entonces tendríamos la oportunidad de intervenir antes con una terapia. En segundo lugar, esto demuestra que además de representar a una población que se beneficiaría enormemente de nuevos tratamientos contra el Alzheimer, los estudios sobre el síndrome de Down también pueden enseñarnos sobre los cambios tempranos que ocurren en el cerebro a medida que se desarrolla la enfermedad de Alzheimer.
- La enfermedad de Alzheimer es una entidad compleja, donde no solo la beta-amiloide se acumula y altera la comunicación entre las células nerviosas (neuronas) en el cerebro; también hay agregados de otra proteína conocida como *tau* que se desarrollan en paralelo, así como la inflamación y la pérdida de neuronas. Sin embargo, una característica clave que distingue a la enfermedad de Alzheimer de otros trastornos cerebrales, como el Parkinson o la ELA (esclerosis lateral amiotrófica) es la vulnerabilidad de un grupo particular de neuronas, conocidas científicamente como *neuronas colinérgicas del cerebro anterior basal*, y que desempeñan funciones clave en los procesos de aprendizaje, memoria y de atención. Estas neuronas son peculiares porque para mantenerse "saludables" dependen del suministro continuo de un "nutriente" (científicamente referido como *neurotrofina*), llamado factor de crecimiento nervioso (NGF, por sus siglas en inglés) durante toda la vida. Si los niveles de NGF están comprometidos, estas neuronas pueden enfermarse y morir.

La vía metabólica del NGF (Factor de Crecimiento Neural)

- Hace unos años, un grupo de investigadores canadienses liderado por el doctor Claudio Cuello de la Universidad McGill, describió los mecanismos por los cuales se produce, libera y procesa el NGF en el cerebro. Encontraron que el NGF se libera de las neuronas en una forma inmadura, y que es procesado para dar lugar a su molécula madura a través de la acción de un grupo de

proteínas que operan en conjunto. Estos investigadores acuñaron el término *vía metabólica de NGF* para referirse a NGF y sus marcadores asociados.

- El descubrimiento de la vía metabólica del NGF permitió luego examinar si había alteraciones en cerebros de personas mayores que habían muerto de la enfermedad de Alzheimer. Estos estudios encontraron un aumento importante de la forma inmadura de NGF, debido a fallas en el procesamiento hacia su forma madura, sumado a una mayor degradación de la molécula madura de NGF. Dichas observaciones sugirieron que una producción inadecuada de NGF podría explicar la vulnerabilidad selectiva de las neuronas colinérgicas en la enfermedad de Alzheimer.
- Como corolario, surgió la siguiente pregunta: si el síndrome de Down y la enfermedad de Alzheimer comparten la misma patología,

¿Habrá alteraciones en la vía de NGF también en síndrome de Down?

- Con Claudio Cuello como mentor, comenzamos un proyecto multidisciplinario para examinar si las personas con síndrome de Down que padecían de demencia de tipo Alzheimer también manifestaban problemas en el metabolismo de NGF, similares a los reportados en los cerebros de Alzheimer. Para responder a esta pregunta, colaboramos el Dr. Jorge Busciglio de la Universidad de California en Irvine, el Dr. Thomas Wisniewski de la Universidad de Nueva York y la Dra. Lotta Granholm de la Universidad de Medicina de Carolina del Sur.
- En estos estudios encontramos que los cerebros de los individuos con síndrome de Down con demencia de tipo Alzheimer manifestaban el mismo patrón de alteraciones en el metabolismo del NGF observado en ancianos con enfermedad de Alzheimer; principalmente, una elevación de la molécula inmadura de NGF junto con niveles alterados de las proteínas involucradas en su maduración y degradación. Los cambios fueron particularmente pronunciados en la corteza frontal, una región del cerebro que es importante para el juicio y el razonamiento, y una de las más tempranas en desarrollar placas amiloides en síndrome de Down. Con la ayuda de nuestros colegas, también detectamos problemas en la producción de NGF y su mayor degradación en un modelo de ratón muy conocido de síndrome de Down, y en células cerebrales fetales que crecieron en cultivo.
- Los resultados de este trabajo fortalecieron el concepto de las alteraciones metabólicas del NGF en la enfermedad de Alzheimer y el síndrome de Down y brindaron una nueva explicación para entender la degeneración selectiva de las neuronas colinérgicas del cerebro anterior en estos casos. Dado que se encontraron alteraciones de NGF en células cerebrales fetales, se postuló una nueva hipótesis de que los déficits metabólicos de NGF podrían ocurrir en etapas tempranas, antes de que se manifieste la demencia; una posibilidad que justificara futuras investigaciones.

¿Cómo podríamos aplicar estos descubrimientos al campo del diagnóstico?

- Teniendo en cuenta que los déficits metabólicos de NGF se producen en los cerebros de las personas con síndrome de Down y con la enfermedad de Alzheimer, a continuación nos preguntamos si estos cambios podrían reflejarse fuera del cerebro, por ejemplo, en fluidos corporales accesibles en la clínica, como la sangre. Si esto fuera cierto, este conocimiento podría abrir la puerta al desarrollo de nuevas herramientas de detección y diagnóstico. Para investigarlo, colaboramos con el equipo del Dr. Filippo Caraci de la Universidad de Catania, Italia, quien nos proporcionó muestras de sangre de personas con síndrome de Down de distintas edades con y sin demencia. Este trabajo reveló importantes cambios en los marcadores del metabolismo del NGF y de inflamación en los sujetos con síndrome de Down. Curiosamente, los marcadores aparecieron alterados en aquellos individuos que aún no manifestaban síntomas de demencia. También encontramos asociaciones entre los niveles de marcadores de NGF y el deterioro cognitivo, que se midió durante un período de dos años. Estudios más extensos en cohortes más grandes ya están planeados para validar estos hallazgos.
- Con vistas al futuro, nuestro objetivo es finalmente que la investigación del metabolismo del NGF en síndrome de Down pueda ayudar al diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer en esta población. Aunque los médicos saben del riesgo elevado de desarrollar Alzheimer para las personas con síndrome de Down, un diagnóstico de demencia debe diferenciarse cuidadosamente de otras condiciones que podrían producir síntomas similares (por ejemplo, disminución normal asociada con el envejecimiento, depresión, infecciones, etc.). Sabiendo que el NGF y sus marcadores relacionados se ven afectados en la enfermedad de Alzheimer y en los

cerebros con síndrome de Down, y que estos cambios se pueden medir en la sangre, se podría usar esta información para confirmar un diagnóstico sospechoso de demencia en paralelo con los instrumentos de detección tradicionales. Yendo aún más lejos, si nuevos estudios confirman que la disfunción del NGF ocurre antes de que surjan los síntomas de la demencia, estos pacientes podrían ser monitoreados y ofrecerles la posibilidad de participar en ensayos clínicos de nuevos medicamentos para prevenir o retrasar la aparición de la enfermedad de Alzheimer. En otras palabras, disponer de nuevos marcadores que podrían ayudar a los médicos a realizar un diagnóstico más preciso puede permitir una detección y un tratamiento más temprano cuando estén disponibles los medicamentos que modifiquen la enfermedad.

Ideas Claves

1. Tenemos instrumentos diagnósticos óptimos para la enfermedad de Alzheimer en el Síndrome de Down → Biomarcadores en LCR y plasma.
2. Seguimos avanzando en el conocimiento: rol del NGF y de la inflamación.
3. Iniciativas coordinadas de diferentes grupos: más muestras, estandarización de los datos.
4. Lo que está por venir: ensayos clínicos.
5. La cura de la enfermedad de Alzheimer debería ser más fácil en el SD

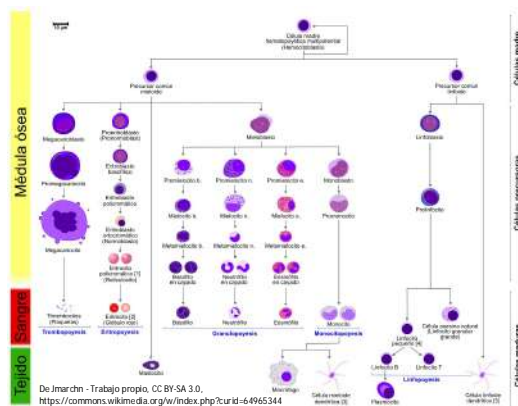
12. En busca de nuevas terapias para mejorar la supervivencia de los niños con síndrome de Down con leucemia de células B

Sébastien Malinge, PhD
Telethon Kids Institute, Australia

Hematopoyesis

La hematopoyesis es la secuencia de mecanismos por los que se forman y dividen las distintas células sanguíneas: los hematíes, los leucocitos en sus diversas variantes, y las plaquetas.

¿Qué es una leucemia?

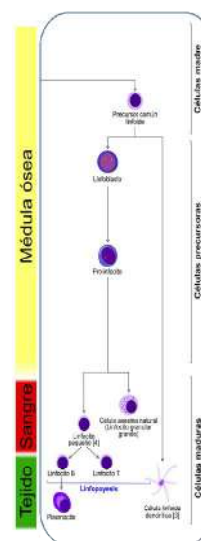


Conjunto de tipos de cáncer que ocurren en la sangre. Suelen empezar en la **medula ósea** y en consecuencia de esta enfermedad, aparece una gran cantidad de células sanguíneas anormales (en la **sangre**).

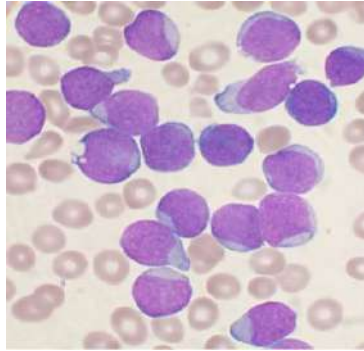
¿Qué es una leucemia?

Conjunto de tipos de cáncer que ocurren en la sangre. Suelen empezar en la médula ósea y en consecuencia de esta enfermedad, aparece una gran cantidad de células sanguíneas anormales en la sangre.

Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) (Leucemia de células B)



De Imarctin - Trabajo propio, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=64965344>



De The original uploader was VashiDonsk de Wikipedia en inglés. - Transferido desde en.wikipedia a Commons., CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2128622>

Niños con SD y Cáncer

- Las personas con SD, en general, muestran mayor resistencia a la aparición de cánceres, a excepción de las leucemias.
- Leucemia de niños con SD (1-2%: 10 a 15 veces más probable):
 - Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA-SD): 0,8-1,6%: 20 veces más probable
 - Leucemia megacarioblástica aguda (LMCA): 0,06-0,12%: 500 veces más probable
- Supervivencia tras tratamiento en comparación con niños no-SD:
 - LMCA: mejor en los niños con SD que los no-SD, llegando al 90% de curaciones con nuevos tratamientos optimizados
 - LLA: peor resultado que en no-SD, y la reincidencia también es mayor (26% SD vs 15% no-SD)
 - La intensificación del tratamiento en la LLA-SD se ve limitada debido a la mayor tasa de mortalidad como consecuencia del tratamiento (especialmente por las infecciones) y por el mayor riesgo de sufrir recaídas en comparación con los niños que no tienen SD. Por este motivo se necesita urgentemente comprender los mecanismos por los que se produce la LLA-SD, de modo que se puedan desarrollar tratamientos nuevos y mejor adaptados a las causas en beneficio de los niños con SD.

¿Cómo podemos estudiar la leucemia en SD?

- Modelo científico
 - Representación de una realidad
 - Modelo \approx Realidad
- Modelo animal hasta el momento: el ratón Ts1Rhr
 - Alterado genéticamente para que presente la misma alteración genómica que el SD.
 - El desarrollo de modelos ha hecho ver la complejidad de la formación de leucemias en el SD in vivo. De hecho se ha visto que, además de la trisomía 21, intervienen alteraciones en otros genes: *CRLF2*, *JAK2*, *IKZF1* and *PAX5*. La falta de modelos celulares y preclínicos impide el desarrollo de pruebas de cribado y la identificación de nuevos abordajes terapéuticos.
- ¿Problema? El ratón no es igual al ser humano



Objetivos

- Creación de nuevos modelos de LLA-SD que reflejen con mayor precisión esta condición
- Probar nuevas terapias
- Mejorar la supervivencia a largo plazo de niños con SD que padecen LLA

¿Cómo y dónde atacar? Métodos

- Recogimos muestras sanguíneas de personas con SD y LLA para caracterizar su panorama genético y transcriptómico, con el fin de identificar las alteraciones críticas que cooperan con la trisomía 21 para provocar esa leucemia. Comparamos con otras muestras de LLA sin SD cuyas células muestran ganancia del cromosoma 21, y con otras sin esa ganancia. Sobreexpresamos las alteraciones más importantes en progenitores murinos trisómicos con células B para observar la acción cooperativa in vitro y para caracterizar las bases moleculares del desarrollo de la LLA. Por último, inyectamos células leucémicas obtenidas de niños con SD y LLA en ratones inmunodeficientes con el fin de desarrollar nuevos modelos preclínicos, y así facilitar el descubrimiento de nuevas terapias para uso clínico.

Resultados

- El punto más destacable fue el descubrimiento de la intensa y frecuente activación de una vía molecular de señalización llamada RAS/MAPK, o vía de las cinasas. Es decir, hay una intensa actividad cooperativa de esta vía junto con la trisomía 21. Esta activación de la vía RAS/MAPK se observa frecuentemente en otros tipos de cáncer. Y lo bueno es que existen fármacos capaces de contrarrestar esa vía, ya utilizados en la clínica. Entre ellos, el **Trametinib**.
- En vista de ello analizamos la eficacia del producto en modelos celulares de células LLA, tanto solo como en combinación con otros fármacos que se emplean en este tipo de leucemia: vincristina y dexametasona. Apreciamos un alto grado de eficacia para controlar el crecimiento.
- Finalmente hicimos estudios preclínicos en modelos animales y comprobamos la capacidad de esta combinación farmacológica para contrarrestar el crecimiento de las células en la médula ósea, y su presencia en el bazo y sangre periférica, aumentando la tasa de supervivencia.

Conclusiones

Estudios de este tipo aumentan nuestra comprensión de los mecanismos moleculares que terminan en la aparición de la leucemia de células B, incrementan la capacidad de nuestros modelos experimentales y amplían las perspectivas de encontrar soluciones a problemas concretos que acompañan al síndrome de Down. Al poder valorar la eficacia del inhibidor MEK1/2 Trametinib in vivo, desvelamos que tomar como diana la activación de la vía RAS/MAPK en combinación con la actual terapéutica más convencional es una estrategia prometedora para mejorar los resultados de la leucemia de células B en el síndrome de Down

13. Genética del cromosoma 21

Stylianos Antonarakis

University of Geneva Medical School, Ginebra, Suiza

Es la Conferencia Plenaria "JÉRÔME LEJEUNE" del Congreso

Introducción

- Stylianos Antonarakis comienza su charla agradeciendo el Premio Montserrat Trueta por la investigación en SD realizada en su laboratorio. También agradece su trabajo a los miembros de su laboratorio y numerosos colaboradores y su apoyo a las agencias que han financiado su trabajo. Continúa agradeciendo a las personas con SD y sus familias por su confianza en la investigación médica y su entusiasmo a la hora de participar en distintos proyectos. Afirma que habéis sido una fuente de apoyo y los verdaderos socios y compañeros en la comprensión de esta condición y, eventualmente, en el tratamiento de distintos síntomas.
- El SD es una condición genética compleja que resulta de una copia extra del cromosoma 21.
- Este cromosoma contiene aproximadamente 40 millones de nucleótidos (las moléculas que componen el ADN), 250 genes y muchas más regiones funcionales.
- Por lo tanto, la tarea de investigar para comprender el impacto de cada una de estas regiones funcionales en el SD es abrumadora.
- Pero es absolutamente necesaria para conocer las alteraciones específicas y posteriormente probar distintos tratamientos dirigidos a estas dianas.

El curso de sus investigaciones

- El objetivo de su investigación es tratar de entender qué elementos del cromosoma 21 son importantes para la patología y fisiología del SD.
- Para conseguirlo el primer paso era conocer el genoma del cromosoma 21. Por lo que su grupo participó en la cartografía (la descripción del diseño del mapa genético) del cromosoma 21, clonando distintos segmentos de ADN, para terminar secuenciando o "leyendo" el "libro" del cromosoma 21.
- El siguiente paso consistió en describir en este cromosoma los genes que codifican proteínas, así como de otras muchas regiones importantes y funcionales, tales como los genes no-codificantes y numerosos elementos reguladores.
- Una importante característica de nuestro genoma es la gran variabilidad que existe entre individuos. De hecho, no hay dos personas en el mundo que tengan exactamente el mismo genoma, excepto los gemelos monozigóticos (idénticos).
- Esto también es cierto para las personas con SD: cada una de ellas tiene su propia variación genómica que es, en parte, responsable de las diferencias en las manifestaciones clínicas de cada individuo.
- En su laboratorio se está realizando un esfuerzo para determinar cómo la variación genómica influye sobre la aparición y severidad de los distintos componentes del síndrome.
- Recientemente han descrito que, en general, la "calidad" del genoma de las personas con SD (si se sustrae la copia extra del cromosoma 21) es mejor que en el resto de nosotros.

Esta extensa variación genómica complica la investigación en el SD.

- Por lo que han centrado su atención en:
 - gemelos monozigóticos en los que solo uno de ellos tiene trisomía 21, pero en los que el resto de los genes son idénticos

- personas con mosaicismo de trisomía 21 (algunas células tienen trisomía 21 y otras no, pero los genes que contiene cada célula son idénticos en ambos casos).

Utilizando estas estrategias han descrito que:

- La expresión de genes cambia de manera notable y que TODO EL GENOMA, no solo el cromosoma 21, contribuye a las diferencias en expresión de genes.
- Las proteínas del cromosoma 21 que actúan de forma aislada y no son parte de complejos múltiples de proteínas son unos excelentes candidatos a constituir dianas terapéuticas.
- A pesar de que todas las células del organismo contienen los mismos genes, en cada tipo de célula se expresan unos genes y otros no. Sin embargo, en el SD, los genes que están en trisomía se expresan en un mayor número de células que en personas que no tienen SD.
- Recientemente, han empezado a entender las diferencias en la anatomía del núcleo celular en el SD y a empezar a proporcionar una explicación al por qué algunos genes se expresan y otros no.

Conclusiones

- Concluye explicando que, desafortunadamente, la sofisticación biomédica todavía no es capaz de tratar los síntomas más importantes del SD. Pero que el trabajo de numerosos investigadores en todo el mundo está produciendo un progreso sustancial para alcanzar esa meta.
- La participación de las personas con SD y sus familias en la investigación biomédica y la colaboración con investigadores y cuidadores es absolutamente necesaria para el éxito de este reto.
- Por último agradece a los padres de la organización ART-21 del área Geneva-Lausanne hayan apoyado su idea inicial de crear un día para el SD y también a la OMS por haber reconocido **el 21 de marzo de cada año como el día mundial del SD.**

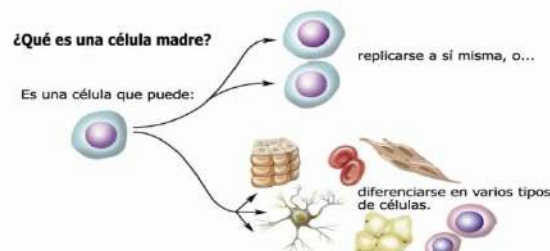
14. Genes específicamente humanos, amplificación de las células madre humanas y expansión del neocortex en el desarrollo y en la evolución humana

Wieland B. Huttner

Max Planck Institute of Molecular Cell Biology and Genetics, Dresden, Alemania

Es la Conferencia Plenaria "EMBO" del Congreso

- Su grupo estudia las células madre neuronales para determinar cómo se desarrolla el neocortex en el cerebro humano.
- Las células madre son aquellas que generan todas las demás células del cuerpo. Bajo las condiciones adecuadas en el cuerpo o en un laboratorio, las células madre se dividen para incrementar su número.
- Estas células resultantes de las divisiones se convierten en nuevas células madre o en células especializadas con una función más específica, como neuronas, células sanguíneas, células del músculo cardíaco o células óseas.



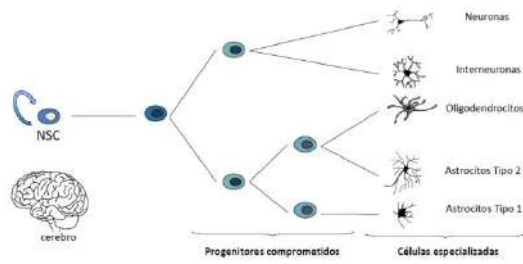
<https://www.ruizhealytimes.com/ciencia-y-tecnologia/el-mito-de-las-celulas-madre-y-la-voracidad-de-los-charlatanes>

La investigación con células madre puede:

- Ayudar a entender la causa de distintas enfermedades. Al observar la maduración de células madre hasta formar células del cerebro, los huesos, el músculo cardíaco y otros órganos y tejidos, se puede estudiar cómo se desarrollan distintas patologías.
- Generar células sanas para reemplazar las células enfermas (medicina regenerativa). Las células madre pueden ser orientadas para convertirse en células específicas que pueden utilizarse para regenerar y reparar tejidos enfermos o dañados en personas.
- Probar la seguridad y eficacia de nuevos tratamientos. Antes de usar tratamientos experimentales en personas, se pueden usar algunos tipos de células madre para evaluar la seguridad y eficacia de los medicamentos.
- Por ejemplo, se podrían generar neuronas para probar un nuevo tratamiento para su uso en el SD y evaluar si es eficaz o si tiene efectos adversos.

Las células madre neuronales (NSC) son células del sistema nervioso que pueden autorregenerarse y dar lugar a células progenitoras diferenciadas para generar linajes de neuronas y células gliales (como astrocitos y oligodendrocitos).

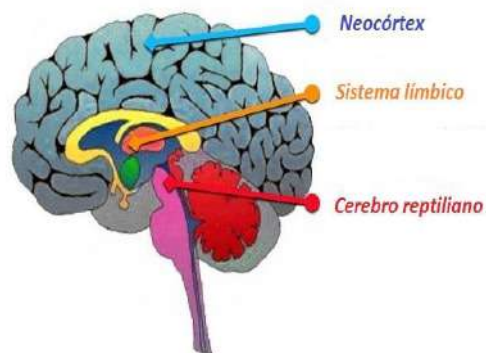
Células madre neurales (NSCs)



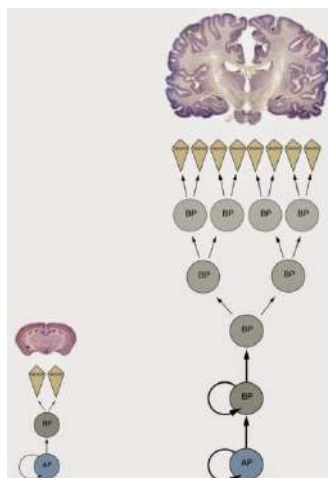
http://celulasmadremedicinaregenerativa.blogspot.com/p/blog-page_4.html

Su grupo estudia las células madre y las células progenitoras neuronales durante el desarrollo del neocórtex y durante la evolución

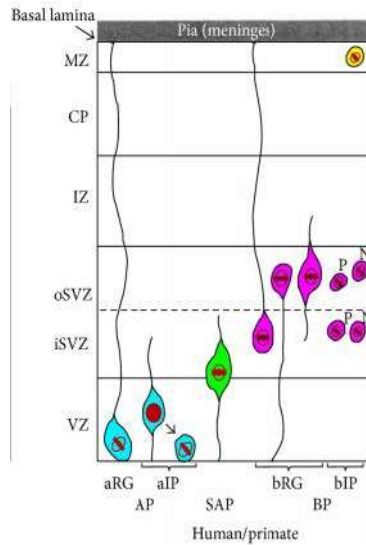
- Hay dos tipos de células progenitoras en el neocórtex en desarrollo:
 - Los progenitores apicales (APs)
 - Las células progenitoras neuronales de la zona subventricular, conocidas como progenitores basales (BPs)



<https://www.lifeder.com/neocortex>



<http://blog-sin-dioses.blogspot.com/2014/12/mas-pliegues-en-el-cerebro-mas-neuronas.html>



https://www.researchgate.net/figure/Summary-of-progenitor-subtype-diversity-within-the-rodent-and-human-primate-brain-Apical_fig1_298724631

Presenta los datos sobre los estudios que ha realizado:

- Sobre los mecanismos que subyacen el proceso de deslaminación de los progenitores basales (BPs), es decir, cómo estas células se desprenden de la superficie ventricular y migran hacia capas más externas.
- La identificación de los factores moleculares que aumentan la capacidad proliferativa de los progenitores basales (BPs). Esto incluye proteínas específicamente humanas y otras proteínas.
- La localización celular y el mecanismo de acción de estas proteínas.
- La identificación de las características celulares de los progenitores basales (BPs) que incrementan su capacidad proliferativa.
- La comparación de cómo se comportan los progenitores neuronales entre humanos y primates no humanos.
- Cómo se pliega el neocórtex de los primates durante el desarrollo y la evolución, a diferencia de otros cerebros (por ejemplo, de roedora) en los que no hay plegamiento.

Conclusión

- Estos estudios nos ayudarán a entender cómo se produce el desarrollo del cerebro normal y evaluar si estos procesos están alterados en el SD.
- Si este fuera el caso, podrían permitir el desarrollo de nuevas terapias dirigidas a alguna de las proteínas o mecanismos moleculares que regulan el proceso de crecimiento y diferenciación de las neuronas de la corteza cerebral.

15. Estudio en células madre pluripotentes (iPSCs) del efecto de la dosis de los genes de la trisomía 21 sobre la neurogénesis humana

Stefan Pinter

UConn Health Center, Farmington, USA

Introducción y planteamiento

Los cambios en el número de cromosomas humanos (que típicamente son dos copias de cada uno), lo más frecuente es que sean en los X/Y, 6, 18 y 21, pueden terminar en una descendencia que sufre de síndromes del desarrollo debidos a la combinación de carencias y excesos de los numerosos genes que se encuentran en los cromosomas afectados. Estos cambios pueden ser copiados en los modelos animales. Pero hay diferencias en el desarrollo que son específicas de una especie determinada, particularmente durante la neurogénesis y la formación del cerebro y de todo el sistema nervioso. Por esta razón, son necesarios los modelos derivados de **células madre pluripotentes humanas (iPSC)**.

- Las células madre pluripotentes son células que pueden dar lugar a otras células. Se las llama pluripotentes porque pueden diferenciarse en diversos tipos de células (incluidas las neuronas) y autorrenovarse, es decir, dividirse y hacer copias de sí mismas. Tales células se obtienen de diversos tejidos (por ejemplo, de la piel) y se mantienen en cultivos especiales. Lógicamente pueden ser obtenidas tanto en personas disómicas como con trisomía 21.
- La **neurogénesis** es el proceso por el cual se generan nuevas neuronas a partir de células madre pluripotentes y células progenitoras. Se trata de un proceso profundamente comprometido en el SD desde las primeras etapas de la vida. A partir de hiPSC podemos obtener diversos tipos de neuronas y otras células cerebrales, y podemos comparar cómo se generan y diferencian las obtenidas en el ratón o en un ser humano. Por ejemplo, mientras que en el ratón sus células madre neurales se diferencian y maduran en menos de dos meses, las neuronas corticales humanas requieren más de tres meses para diferenciarse, seguidas de otros dos a cuatro meses para alcanzar la maduración. Estos espacios temporales permanecen inmutables, incluso cuando las hiPSC son trasplantadas a cerebros de ratón, lo que indica que estos plazos son intrínsecos a las propias neuronas, no dependen del ambiente en que se nutren.

El SD se caracteriza por mostrar signos de envejecimiento acelerado, reducción de la proliferación celular, estrés oxidativo y neurodegeneración. A medida que estas personas avanzan en edad, acumulan más y más alteraciones a nivel celular, lo que agrava las alteraciones a nivel cognitivo.

- Sin embargo, existen pocos paradigmas experimentales para abordar esta carga de problemas que se va acumulando cada vez más en las neuronas humanas. Para evaluar tales cambios celulares crónicos, desde la diferenciación hasta la maduración, recurrimos a un modelo simple y sólido de neurogénesis humana a largo plazo, como es el ofrecido por las hiPSC. Al crecer en una sola capa de células en ausencia de otras señales de señalización, las células madre neurales derivadas de hiPSC predeterminan un destino de células neuronales corticales del cerebro anterior a través de la formación de rosetas neurales en forma de anillo. Las celdas en esta estructura emergente están polarizadas: eso significa que pueden distinguir qué lado enfrenta el centro o el exterior. Esto es importante, ya que esta estructura polarizada en una placa recapitula la organización del tubo neural, que forma la médula espinal y el cerebro, y nuevamente el desarrollo del neocórtex. Las neuronas derivadas de hiPSC resultantes crecen y maduran en cultivo con una línea de tiempo similar a la del cerebro en desarrollo, y representan una excelente oportunidad para estudiar el impacto a largo plazo de la trisomía 21.

Métodos y resultados

- Para evaluar cambios celulares crónicos desde la diferenciación hasta la maduración celular, establecimos líneas de células madre pluripotentes de personas con síndrome de Down con **mosaicismo**, lo que significa que podemos comparar las mismas células con y sin la copia adicional del cromosoma 21. Todos los otros genes son completamente idénticos, ya que ambos tipos de células se derivan de un solo individuo. Se trata de un modelo muy novedoso.
- En estas condiciones, las hiPSC dan lugar a células neurales y se organizan formando un tubo neural muy primitivo (estructura embrionaria que en los humanos dará lugar a la médula espinal, el cerebro y el neocórtex tras el desarrollo). Las neuronas derivadas de hiPSC crecen y maduran en cultivo con espacio de tiempo similar a la del cerebro humano en desarrollo y, por ello, representan una excelente oportunidad para estudiar el impacto a largo plazo de la Trisomía 21 así como el proceso de neurogénesis.
- La diferenciación neuronal utilizando estos dos paneles independientes de hiPSC isogénicas nos permite atribuir las diferencias en la neurogénesis a la dosis de cromosoma 21, excluyendo así el impacto de otras diferencias genéticas. Es así como exploramos la polarización de la roseta neural, la proliferación y la especificación de las líneas celulares por las que células se diferencian hacia un tipo u otro.
- Nos sirven además para operar molecularmente sobre ellas. Por ejemplo, ajustando las dosis de genes o modificándolos mediante la tecnología CRISPR. Eso nos permitirá especificar el momento y la contribución de determinados genes a la neurogénesis.
- Por ejemplo, podremos ver si la corrección de dosis génica de todo un cromosoma 21, una vez terminada la neurogénesis, suprime algunas de las diferencias celulares que caracterizan a las neuronas T21. O si la reducción de los niveles de un determinado gen durante la neurogénesis altera los tipos de células que se están formando.
- Hemos determinado qué marcadores en el DNA (variantes) distinguen las copias materna y paterna del cromosoma 21. Estas variantes, además, nos ayudarán a evaluar si nuestra corrección de dosis de gen lo ajustan al nivel correcto.
- Hasta el momento, hemos encontrado que las iPSC humanas con Trisomía 21 difieren en la formación de la roseta neural y en la forma en la que posicionan sus cilios primarios, un tipo de antena celular que las células utilizan para recibir información de señalización de su entorno. Sin embargo, esta condición no parece afectar a la diferenciación de los progenitores neurales.
- Dado que se sabe que el cilio primario es importante para la proliferación celular y la supervivencia, los autores de este trabajo actualmente se encuentran en el proceso de probar si la función del cilio primario se ve afectada en las células madre neurales derivadas de iPSC con Trisomía 21, así como la especificación del destino de las células neuronales.

Conclusión

Podemos comprobar que incluso sencillos modelos bidimensionales de la neurogénesis humana son capaces de desvelar el impacto de la dosis de genes del cromosoma 21. De esta manera comprenderemos mejor, en términos moleculares, la contribución de un determinado gen a las diferencias que se observan en las neuronas T21, y en qué grado pueden ser reversibles mediante correcciones de las dosis génicas una vez terminada la neurogénesis.

16. Utilización de la genómica funcional (CRISPR) para el estudio de células madre pluripotentes (iPSCs) en el síndrome de Down

Ernst Wolvetang

The University of Queensland, Brisbane, Australia

Planteamiento

- Nuestro laboratorio en Australia utiliza una clase especial de célula madre que obtenemos de muestras de piel donadas por personas con SD. Reprogramamos estas células en las llamadas células madre inducidas pluripotentes (hiPSC) que son funcionalmente equivalentes a las células madre embrionarias. Esto significa que ellas pueden después producir cualquier tipo de célula del organismo y seguir creciendo indefinidamente. Lo que hacemos es convertir estas células en células del cerebro humano. Pero en nuestro caso, las hemos convertido también en células de la cara. Ello nos permite estudiar de qué modo específicos genes del cromosoma 21 contribuyen a elaborar problemas en el desarrollo y defectos patológicos en el cerebro y en la cara de las personas con SD. Un modo de hacerlo es inactivar uno o más genes del cromosoma extra mediante la utilización de una "tijera inteligente" especial: el método llamado CRISPR. O bien aumentando su actividad en células madre diploides (sin trisomía 21) a base de usar CRISPR: en este caso no se corta nada sino que se une a proteínas que activan la expresión de los genes del cromosoma 21 que hayamos elegido.
- La **tecnología CRISPR/Cas9** es una herramienta molecular utilizada para "editar" o "corregir" el genoma de cualquier célula.
- Con la tecnología CRISPR/Cas9 se inaugura una nueva era de ingeniería genética en la que se puede editar, corregir, alterar, el genoma de cualquier célula de una manera fácil, rápida, barata y, sobre todo, altamente precisa.
- **Los autores** emplean la **diferenciación neuronal inducida** en células madre pluripotentes (iPSCs) obtenidas de la piel de personas con síndrome de Down con el fin de comprender el papel de los genes del cromosoma 21 en la patogénesis del SD.
- Además, también diferencian las iPSCs hacia **células de la cara** para estudiar las alteraciones faciales de las personas con síndrome de Down.
- Finalmente, emplean la tecnología CRISPR/Cas9 para **normalizar la dosis de diferentes genes** sobreexpresados en células trisómicas y estudiar el efecto de la normalización en diferentes alteraciones características de las personas con síndrome de Down.

Abordaje experimental y conclusiones

a) En el cerebro

Cuando se generan células cerebrales a partir de células madre pluripotentes, se pueden generar láminas interconectadas de neuronas activas (es decir, una capa de células en 2D) que, al igual que las personas con síndrome de Down, también muestran signos de la enfermedad de Alzheimer.

- Los autores encontraron que un gen del cromosoma 21 llamado **APP** (Proteína Precursora de Amiloide), que forma las placas de amiloide observadas en los cerebros con Alzheimer y síndrome de Down, es responsable del aumento de la producción de amiloide, como se esperaba, pero que esto **no redujo la muerte de las neuronas ni la fosforilación de otra proteína llamada Tau**, que es otra característica típica de la enfermedad de Alzheimer.
- Encontraron que **APP** tiene importantes efectos en el **control de la expresión de otros genes** situados en el cromosoma 21 es responsable de la activación de los astrocitos, otro tipo de célula cerebral que apoya a las neuronas en su actividad
- Además, ensayaron *in vitro* el potencial efecto reductor de la hiperfosforilación de Tau de **dos drogas**, obteniendo interesantes resultados.

Siguiente paso → Células madre pluripotentes (iPSCs) diferenciadas hacia neuronas que crecen en 3D.

- Estos "mini-cerebros" del tamaño de un guisante forman estructuras que se asemejan a la parte externa de nuestro cerebro llamada corteza. Llegaron a mantenerlos activos hasta 120 días.



Gopalakrishnan J. et al. En: <http://centrosome-cilia-lab.com/>

Los investigadores encontraron que todos los genes de la cromosoma 21 no son igualmente activos en todos los tipos de células cerebrales. Existen subconjuntos específicos de genes del cromosoma 21 que están sobreexpresados en tipos de células específicas en etapas muy específicas del desarrollo cerebral. Es decir, la sobreexpresión de los genes triplicados varía espacio-temporalmente.

b) En la cara

- En cuanto al modelo de estudio de las **células de la cara** de personas con síndrome de Down: Estas células, llamadas células de la cresta neural craneal, se producen muy temprano en el desarrollo (3-4 semanas) cuando el tubo neural se está cerrando. Hicimos una baliza fluorescente para este tipo de células con el fin de seguir su especificación en el plato: descubrimos un nuevo marcador de superficie celular que nos permite purificarlas.
- Luego nos preguntamos si hay algo diferente en las células de la cresta neural del síndrome de Down. En primer lugar, las células del tubo neural del síndrome de Down parecen producir menos células de la cresta neural que las diploides ("normales"). En segundo lugar viajan menos. Esto nos hace pensar que las diferencias dentales, mandibulares y faciales en las personas con síndrome de Down pueden deberse a una especificación defectuosa y a problemas en la migración de las células de la cresta neural.
- Debido a que las células de la cresta neural craneal también se pueden convertir en células de la cresta neural del tronco, que están involucradas en la migración al corazón e inervan el intestino, es posible que podamos descubrir si los defectos celulares de la cresta neural también están involucrados en los problemas de cardiopatías congénitas (atrioventriculares) y en la enfermedad de Hirschsprung, patología que se presenta con mucha más frecuencia en personas con síndrome de Down.

Hemos comenzado a **buscar moléculas** que puedan corregir el comportamiento anormal de estas células. De hecho, ya hemos encontrado algunas. Sin embargo, es difícil imaginar cómo podrían suministrarse de manera segura y efectiva a un feto mucho antes de que se detecte el síndrome de Down.

17. La trisomía 21 activa la vía de la kinurenina a través del incremento de dosis de los receptores de interferón

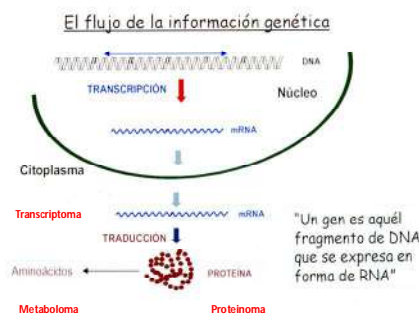
Kelly Sullivan

Linda Crnic Institute for Down Syndrome, University of Colorado School of Medicine
Aurora, CO. USA

Tres niveles de análisis

En el proyecto *Human Trisome Project* (HTP), tratamos de analizar y correlacionar los cambios observados en centenares de individuos con SD en tres niveles:

- 1) en el RNA, es decir, en la molécula que transmite la información desde el DNA a la proteína (transcriptoma),
- 2) en la proteína misma derivada de ese RNA (proteínoma), y
- 3) en las moléculas finales o metabolitos (metaboloma).



Cambios en el RNA: Transcriptoma

- Los individuos con T21 tienen aumentada la expresión de muchos RNA derivados de genes propios del cr21, y en la mayoría de estos casos el aumento era del 1,5, tal como cabía esperar por la presencia de 3 copias en lugar de 2.
- Pero estos cambios en los RNA sólo suponen el 12% de todos los cambios observados en los RNA provenientes de individuos con T21. Esto significa que si nos fijamos sólo en los genes del cr21, nos perderíamos el 90% de todo el cuadro: el 90% de los cambios en RNA proviene de genes que no están en el cr21.
- Al analizar los patrones de RNA alterados en las células T21, uno de los patrones correspondía a la activación de la señalización del interferón (IFN).

Cambios en los metabolitos: Metaboloma

- Observan aumento de varios metabolitos en el plasma de individuos con T21, como son el succinato y el 2-hidroxiglutarato que están asociados a la inflamación aguda.
- En total encuentran 29 metabolitos cuyas concentraciones difieren, por exceso o por defecto, de las observadas en los sujetos control. De los metabolitos en exceso, destacan el ácido quinolínico y la kinurenina, que derivan ambos del aminoácido triptófano.
- Eso significa que en el SD hay una hiperactividad de la vía metabólica que convierte el triptófano en kinurenina: la vía de la kinurenina. El ácido quinolínico es una neurotoxina capaz de hiperactivar el receptor del NMDA.
- ¿Qué es lo que hiperactiva esta vía de la kinurenina?

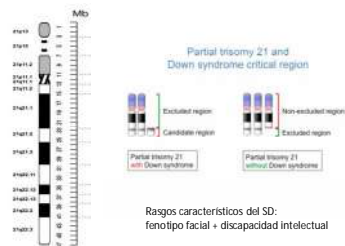
18. Perfiles metabólicos en sangre y orina de niños con síndrome de Down

Maria Chiara Pelleri

Department of Experimental, Diagnostic and Specialty Medicine - DIMES
University of Bologna, Italy

Identificación de una región crítica del SD altamente restringida (HR-DSCR)

- A partir de los datos obtenidos en 125 casos de trisomía parcial (entre 1973 y 2016), hemos podido elaborar un mapa en que se aprecia una posible región cromosómica mínima que es compartida por todos los niños que muestran los rasgos clínicos de SD y que, en cambio, está ausente en todos los niños que, aun teniendo trisomía parcial, no los muestran.
- Es una pequeña "región crítica", localizada en la zona 21q22.13 del cromosoma 21, que hemos denominado Región Crítica del Síndrome de Down Altamente Restringida (HR-DSCR) por sus iniciales en inglés: ("Highly Restricted Down Syndrome Critical Region"). Posee solamente 34 kb.



Una orquesta "desconcertada" (J. Lejeune)

- Cuando se analizan el transcriptoma y el proteínoma de las células de las personas con SD, algunos de sus componentes se encuentran ciertamente en exceso, pero otros lo están en concentraciones normales y otros en concentraciones inferiores a lo normal.
- Muchas modificaciones por exceso o por defecto se encuentran en componentes metabólicos que no derivan directamente del material genético contenido en el cromosoma 21 sino del contenido en otros cromosomas.
- El genotipo de la trisomía 21 es una orquesta "desconcertada", "desequilibrada" (J. Lejeune). Ello origina un desequilibrio en los metabolitos finales de las reacciones orgánicas que, bien conocido, podría ser corregido.
- El **metaboloma** reflejaría las consecuencias provocadas por ese "desconcierto" genético.

El estudio metabólico

- Hemos detectado y medido hasta ahora las concentraciones de 170 metabolitos en el plasma y en la orina de un numeroso grupo de niños con SD, tomando a sus hermanos como muestras control.
- Observamos lo siguiente: Un alteración significativa en varios metabolitos de gran interés. En la mayoría de los casos, la concentración en el SD estaba en la relación 3:2 = 1,5, como corresponde a la presencia de 3 copias de cromosoma en lugar de 2 respecto a los controles: la relación en el plasma fue 1,23 (piruvato), 1,47 (succinato), 1,39 (fumarato), 1,33 (lactato), 1,4 (formiato).
- Es decir, buena parte de las alteraciones se observaron en metabolitos implicados en:
 - 1) el comienzo o durante el **ciclo de Krebs**, y
 - 2) la actividad de las **mitocondrias**.
- Todo ello tiene que ver profundamente con la **actividad energética** "global", es decir, del organismo en su conjunto.

Propuestas

- Se trata ahora de concretar el papel funcional de la región HR-DSCR en la alteración de las vías moleculares, analizando la expresión génica y los perfiles metabolómicos en células T21 a las que se les haya eliminado la HR-DSCR, con el objetivo último de identificar marcadores moleculares específicos que se conviertan en dianas terapéuticas potenciales.