

# OCUPACIÓN PROFESIONAL DE LA MUJER Y SÍNDROME DE DOWN

*Colleen Keen, Jessica Ezzell Hunter, Emily Graves Allen, Carissa Rocheleau, Martha Waters, Stephanie L. Sherman*

*International Journal of Hygiene and Environmental Health. 2019.*

<https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2019.09.001>



## RESUMEN

### Introducción

Es bien sabido que el 95% de los bebés que son engendrados o que nacen con el **síndrome de Down**, presentan en los núcleos de sus células 47 cromosomas en lugar de 46. Y esto se debe en la mayoría de los casos a que, en el momento de la fecundación, el óvulo de la madre ofrece 24 cromosomas en lugar de 23. Este cromosoma extra es un cromosoma 21. ¿Por qué ocurre esto? **¿Por qué en la mayoría de los casos de la trisomía 21 el fallo está en el óvulo de la madre?** ¿Y por qué nos preguntamos si eso tendrá algo que ver con algo que pueda ocurrir durante la vida de la madre? Para responder a estas preguntas, se están realizando **estudios sobre** las ocupaciones que desarrollan las **mujeres durante su vida**, como es el caso de este trabajo. Y para entenderlo mejor, es preciso que repasemos un poco el modo en que se forman las células germinales de la mujer (el ovocito) y del varón (espermatozocito) que, en la fecundación, originarán el nuevo ser.

**Vale la pena recordar** que todas las células del cuerpo humano tienen 46 cromosomas (23 parejas: un miembro de cada pareja es de origen materno y el otro es de origen paterno), a excepción de las células fertilizadoras, el óvulo u ovocito de la mujer y el espermatozoide o espermatozocito del varón que tienen 23 (un solo elemento de cada pareja). De ese modo, al fecundarse y engendrar la primera célula del nuevo ser, el **cigoto**, esa primera célula tiene ya los 46 cromosomas. A partir de ella, todas las células que de ella derivan y conforman el cuerpo humano tendrán también 46 cromosomas. Eso se consigue mediante la división previa de cada cromosoma en la célula madre, de modo que así puede aportar 46 a cada una de sus células hijas. Esa división se llama **mitosis**.

¿Por qué el óvulo y el espermatozoide tienen 23 cromosomas en lugar de 46? Porque la célula primaria de la que se originan no se divide del modo habitual en que lo hacen las demás células del organismo; sino que, en lugar de dividirse los 46 cromosomas de las 23 parejas en dos y repartirse después para cada una de las células hijas (46 para cada una), lo que hacen es **separarse**: 23 (1 elemento de cada pareja) para cada célula hija. Ese modo de división se llama **meiosis**.

**La meiosis** comprende dos divisiones sucesivas de las células originales que son el ovocito primario en la mujer y el espermatocito primario en el varón. Pero en estas dos divisiones, sólo ha habido una replicación del ADN. En la meiosis I los 46 cromosomas se distribuyen entre las dos células, 23 para cada una; en la meiosis II cada cromosoma se divide en dos, por lo que las células resultantes (espermatocito y ovocito) tienen una sola representación de cada cromosoma (23). En el varón, el producto final de cada espermatocito primario consta de cuatro espermatozoides. En la mujer la división celular es asimétrica porque el citoplasma se divide de manera desigual en cada etapa: los productos de la meiosis I (primera división meiótica) son un gran ovocito secundario y una célula pequeña (cuerpo polar). Durante la meiosis II (segunda división meiótica), el ovocito secundario origina de nuevo un gran óvulo maduro y un segundo cuerpo polar. (V. [Trisomía simple por no disyunción](#)).

Pero no es esa la única diferencia entre la formación de ovocitos y espermatocitos. En el varón, la espermatogénesis se inicia después de la pubertad y las células que entran en meiosis pasan de una etapa a otra sin demora alguna. En cambio, en la mujer la meiosis se inicia ya durante su etapa fetal, es decir, cuando todavía es un feto empiezan sus ovocitos a desarrollar la meiosis, parándose una vez que sus cromosomas se han juntado (sinapsis) y recombinado. La meiosis I se reanuda en la vida de la mujer justo antes de que se produzca la ovulación (en un ovocito cada mes): en ese momento la meiosis I termina y se expulsa el primer cuerpo polar. Entonces empieza la meiosis II pero se interrumpe durante un pequeño momento mientras el ovocito circula por la trompa de Falopio. La meiosis II se completa después de su fertilización por parte del espermatocito, expulsando el segundo cuerpo polar. En definitiva, la meiosis en la mujer se extiende a lo largo de un periodo de 10 a 50 años; la edad de la mujer en el momento de la concepción refleja esa edad de su ovocito, y principalmente el periodo en que la MI se ha parado.

Es en la **fase de la meiosis** en donde pueden sobrevenir los errores en la separación correcta de las parejas de cromosomas (no-disyunción). Y esto puede ocurrir durante la meiosis I, de modo que en la separación de los 46 cromosomas (23 para cada nueva célula), una de las parejas no se separe, sus cromosomas permanezcan unidos y migren juntos a una de las células que entonces contendrá 24 (dos iguales). O puede ocurrir durante la meiosis II: en ese caso, al dividirse por mitosis cada uno de los 23 cromosomas y separarse para que cada uno de la pareja vaya a una de las células que seguirán teniendo 23 cromosomas, el error consiste en que una pareja no se separa y migra a una de las células (de nuevo, no-disyunción) que tendrá 24 cromosomas en lugar de 23 (dos iguales). Estos errores de no-disyunción pueden ocurrir teóricamente en cualquiera de las parejas de cromosomas. El que más frecuentemente aparece en la especie humana es en el cromosoma 21.

A la vista de lo expuesto, podemos comprender por qué es más frecuente que la no disyunción aparezca en el óvulo femenino y no en el espermatocito masculino; es decir, que sea el óvulo el que ofrezca dos cromosomas 21 en lugar de uno. Porque el proceso de la meiosis en la ovogénesis dura años mientras que en el espermatozoide dura minutos u horas: es decir, hay mucho más tiempo para que se produzca un error en el proceso de recombinación y posterior separación (disyunción). Además, como hemos visto, la meiosis I es mucho más larga que la meiosis II; y por ello también los errores de no-disyunción son más frecuentes durante el periodo de la meiosis I que durante la meiosis II.

Tras esta larga introducción, estamos en condiciones de comprender la importancia de los estudios dirigidos a dar respuesta a esa pregunta que tantas veces nos planteamos: ¿qué factor o factores condicionan que aparezca el error de la no-disyunción?

La respuesta clásica es: no lo sabemos. Sólo estamos seguros de un hecho: la trisomía 21 es más frecuente cuanto mayor sea la edad de la madre. Y este es un dato esencial alrededor del cual han de formularse las hipótesis sobre posibles factores condicionantes de la **trisomía 21 por no-disyunción**. Los errores de no-disyunción, tanto en la meiosis I como en la II, son mucho más frecuentes en las madres de  $\geq 40$  años que en las madres de 20-24 años. Por qué la edad de la madre es tan esencial sigue sin resolverse. Si la meiosis en la mujer empieza cuando todavía es un feto, no se puede descartar la influencia que su madre (posible futura abuela) pueda tener en que se cometan ya errores de no disyunción en su hija, que será la que conciba un bebé (el nieto) con síndrome de Down.

En cualquier caso, es lógico pensar que un ovocito que permanece durante toda la vida de la mujer hasta que termina de madurar cuando "le toca" la ovulación, está sometido, por una parte, a su propio proceso de envejecimiento y deterioro de los sutiles y complejos procesos meióticos; y por otra, a la influencia de factores exógenos que se acumulan a lo largo de la vida y pueden alterar la maquinaria meiótica. En definitiva, nos referimos a la posible influencia tóxica de factores ambientales. Los ovocitos están expuestos a influencias tóxicas que dependen de su propia edad cronológica, el estilo de vida y el ambiente. Junto al proceso intrínseco de del envejecimiento, la disminución en la calidad de funcionamiento del ovocito (por ejemplo el entrecruzamiento de segmentos cromosómicos, la capacidad para el desdoblamiento y desemparejamiento de los cromosomas) puede deberse a un exceso o acumulación de especies reactivas de oxígeno derivadas del metabolismo. Dada la secuencia temporal de la ovogénesis, la exposición a posibles factores nocivos puede ocurrir desde el período fetal de la madre (el llamado "efecto de la abuela") y en cualquier momento del transcurso de su vida antes de la fertilización.

Es llamativa la asociación entre el estado socioeconómico de la madre y la presencia de no disyunción del cromosoma 21 en la fase de meiosis II, hecho observado en varios estudios. Y todos los estudios coinciden en relacionar el estado socioeconómico de la madre con la presencia de no-disyunción en la fase de meiosis II. Es posible que en ese "estado socioeconómico" se incluyan factores ambientales que puedan afectar al funcionamiento de la meiosis II y contribuyan a alterar los mecanismos biológicos de esa fase, dando origen a la no-disyunción del cromosoma 21.

### **Nuestro estudio**

Ello ha suscitado el interés por conocer la situación ocupacional y los tipos de trabajo de madres que han tenido un hijo con síndrome de Down. Los ambientes laborales pueden afectar a los factores físicos, químicos y psicosociales que influyen sobre el desarrollo de la ovulación y su ulterior fecundación y desarrollo del feto. Hay abundante literatura que muestra cómo la toxicidad ambiental y los elementos estresores propios de una situación laboral actúan sobre el desarrollo fetal y aumentan el riesgo de problemas en el embarazo. En algunos trabajos se ha sugerido que el riesgo de no-disyunción pudiera estar relacionado con la acumulación de elementos tóxicos en el ambiente capaces de dañar la maquinaria de la meiosis y reducir la calidad del ovocito.

Teniendo en cuenta estos datos, el siguiente estudio expone el trabajo realizado para indagar la posible asociación entre la exposición a un determinado trabajo u ocupación de la madre y el SD del hijo, así como la etapa meiótica en la que apareció la no-disyunción del cromosoma 21.

### **Métodos**

La fuente de datos fue el *Proyecto Nacional sobre Síndrome de Down* establecido en la Universidad de Emory (Atlanta, Georgia, USA), que realizó un estudio poblacional caso-control a partir de los datos de seis áreas geográficas que representan el 11% de los nacimientos anuales en USA. El proyecto reunió 907 casos de madres con bebés con SD y 977 casos control (madres sin hijos con SD), y en los primeros se definió la fase meiótica del error de no disyunción. A las madres se les pasó un cuestionario en el que debían detallar el tipo de ocupación o empleo que tenían hasta tres meses antes de la concepción, junto con toda una serie de datos demográficos: edad materna, ingresos, sexo del niño, si el parto fue gemelar, lengua, raza/etnia, estado fumador y consumo de alcohol. La información sobre el estado ocupacional de las madres incluía la titulación de su puesto de trabajo, tipo de negocio/comercio/industria, y actividades propias de ese trabajo. Esta información fue codificada por un sistema denominado *Industry and Occupation Computerized Coding System, version 3.0* (NIOCCS), del *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) de Estados Unidos.

Se priorizaron en el análisis aquellos grupos ocupacionales expuestos a productos altamente sospechosos de poder influir sobre la no-disyunción en la meiosis I y meiosis II. La lista de tales agentes comprendió a: desinfectantes y productos limpiadores (quitamanchas, etc.), disolventes, pesticidas, agentes ionizantes, anestésicos, medicamentos, pinturas, barnices y lacas, agentes infecciosos, metales, fluidos para

automoción y máquinas, hidrocarburos aromáticos policíclicos, mezclas de aceites y antimicrobianos.

### **Resultados**

Al comparar la edad de las madres, el 17,7% de las madres control tenía más de 35 años y el 82,3% tenía menos de 35 años; en cambio, el 50,7% de las madres que habían tenido un hijo con SD por no-disyunción tenía más de 35 años y el 49,3% tenía menos de 35 años. Es evidente, pues, que la edad jugaba un papel importante en la presencia de no-disyunción cromosómica. En las de más de 35 años, la no-disyunción en fase II de la meiosis fue algo más frecuente que la no-disyunción en fase I.

Las mujeres que trabajaban en ocupaciones de la categoría "Vida, física y ciencias sociales" mostraron una probabilidad 4,57 veces mayor de no-disyunción en comparación con mujeres dedicadas a otro tipo de ocupación. Específicamente, la no-disyunción en meiosis I fue la que marcó la diferencia. Pero no se encontró ningún producto específico que pudiera ser causante de la diferencia.

Las madres que realizaban trabajos en la categoría "Producción" mostraron mayor probabilidad de no-disyunción en la meiosis II. Los productos que resultaron los más predictores de no-disyunción fueron los solventes, pero éstos lo fueron especialmente para la meiosis I. Los solventes relacionados en este grupo fueron los de tipo alifático aromático (gasolina, benceno, xileno, tolueno) y los solventes halogenados (cloruro de metileno, percloroetileno). Se ha demostrado en estudios realizados en animales que algunos solventes orgánicos atraviesan la barrera placentaria y pueden ser tóxicos para el embrión y alterar el desarrollo de sus miembros y órganos. Cabría sospechar que la exposición a solventes durante la vida de la madre hasta el momento de la concepción podría influir en la calidad del ovocito, y eso podría favorecer la producción de errores en los mecanismos propios de su extenso periodo de meiosis I.

Otra ocupación materna que mostró asociación con la no-disyunción fue la relacionada con la preparación y servicio de alimentación.

### **COMENTARIO**

El presente estudio demuestra la posibilidad de relacionar determinadas ocupaciones de las madres y exposiciones ambientales a lo largo de su vida con la no-disyunción del **cromosoma 21 en su ovocito** y consiguiente concepción de un bebé con **síndrome de Down**. Dada la extensa duración de la meiosis de un ovocito a lo largo de la vida, que incluso se inicia cuando la madre es todavía un feto, queda un largo camino por recorrer a la hora de establecer con cierta seguridad una relación causa-efecto. El presente estudio señala el posible riesgo de la exposición a algunos solventes orgánicos capaces de alterar la meiosis tipo I, pero no fue capaz de identificar ningún agente en concreto que fuera responsable de alteraciones asociadas a la meiosis II. No se descarta la posibilidad de que sean varios los agentes y situaciones que puedan actuar de manera sinérgica y provocar el error en la disyunción.