

# La trisomía 21: 50 años después de Lejeune

Dra. Rosa Cedeño-Rincón

Miembro Correspondiente

## RESUMEN

*El síndrome de Down, es la causa más frecuente de discapacidad intelectual, fue descrito por primera vez en el año 1886, durante una era de grandes cambios en el conocimiento de la genética y la evolución. Ocurre con una frecuencia de 1 por cada 700 nacidos vivos. En muchos casos la historia de la investigación en el síndrome de Down cursa paralela a la historia de la genética humana y ha sido fuente de grandes progresos en esta ciencia. En esta revisión se describe la interrelación entre los avances del conocimiento de la genética y el conocimiento del síndrome de Down tomando en consideración el impacto del descubrimiento de su etiología realizado en 1959 por Jerome Lejeune. Con motivo de la celebración de los 50 años de este acontecimiento, se escogió este descubrimiento como marcador de división cronológica de las etapas de producción del conocimiento sobre el síndrome, obteniéndose la era pre y pos-Lejeune, desde su descripción inicial al presente y sobre la base de esta perspectiva histórica se especula brevemente acerca del futuro de la investigación en el síndrome de Down.*

*Palabras clave: Síndrome de Down. Historia. Genes. Correlación genotipo-fenotipo. Modelos animales.*

## TRISOMY 21: 50 YEARS AFTER LEJEUNE

### SUMMARY

*Down syndrome, is the most common cause of intellectual disabilities, it was first described in 1866, during an era of great change in understanding of genetics and evolution. It occurs in about 1 of every 700 newborns. In many instances, the history of research on Down syndrome courses parallels with the history of human genetics and it has inspired progress in human genetics. In this revision, it is described the interplay between advances in the understanding of genetics and the understanding of the Down syndrome and it was considered the finding of its etiology by Jerome Lejeune in 1959, as the index. Fifty years after the discovery*

*of the origin of the Down syndrome, it has been utilized for the division of two eras in the generation of knowledge in Down syndrome, the pre and the post-Lejeune era, from its initial description to the present, and on the basis of this historical perspective, speculate briefly about the future of research on Down syndrome.*

*Keywords: Down syndrome. History. Gene. Genotype-phenotype correlations. Mouse models.*

## I. INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down (SD), es la causa más frecuente de discapacidad intelectual, fue descrito por primera vez en el año 1886, durante una era de grandes cambios en el conocimiento de la genética y la evolución. Ocurre con una frecuencia de 1 por cada 700 nacidos vivos (1-3) y se ha descrito como la aneuploidía más frecuente en el humano. En la mayoría de los casos (95 %) se debe a una no disyunción más frecuente de tipo materna, en un 4 % a una traslocación y en 1 % a un mosaicismo. En muchos casos la historia de la investigación en el SD cursa paralela a la historia de la genética humana y ha sido fuente de grandes progresos en esta ciencia (Cuadro 1). En esta revisión se describe la interrelación entre los avances del conocimiento de la genética y el conocimiento del SD y al considerar que el descubrimiento cromosómico de su etiología, realizado en 1959 por Jerome Lejeune (4), impactó la historia de la citogenética, en la presente revisión se tomó en consideración este acontecimiento como marcador cronológico de las etapas de producción del conocimiento sobre SD, diferenciándose la era PRE y POS-Lejeune. En el año 2009 se celebraron los cincuenta años de esta fecha y se resaltó el

valioso aporte de Lejeune (Figura 1) en pro del estudio de esta entidad clínica y sobre la base de esta perspectiva histórica recopilada a través de la revisión bibliográfica, se especula brevemente acerca del futuro de la investigación en el SD.

**II. ERA PRE-LEJEUNE**

La historia del SD se inicia formalmente en 1866, cuando John Langdon Down en Inglaterra, describió clínicamente la idiocia mongólica, y desde ese entonces se rotuló a esta entidad clínica como mongolismo debido a la hipótesis sostenida por Down basada en la semejanza de estos pacientes con los rasgos faciales del grupo étnico mongol (5,6).

Aunque el SD había sido descrito 200 años antes, no fue reconocido como una entidad clínica hasta que

Sir Langdon Down hiciera su breve y clásico reporte del mongolismo, un corto ensayo escrito en 1866, titulado: “Observaciones en un grupo étnico de retrasados mentales” (*London Hospital Reports*) (7), en el que describía detalladamente las características físicas de un grupo de pacientes que presentaban muchas similitudes, haciendo notar además su capacidad de imitación y su sentido del humor (5).

John Langdon Down nació en Torpoint, Cornwall en 1828. Después que finalizó su escuela primaria, sus deseos eran de hacerse científico, en 1846 entró al laboratorio de la Sociedad Farmacéutica en Londres. En 1853 decidió estudiar medicina e ingresó en el Hospital de Londres a la edad de 25 años donde califica con premios y honores. En 1858 fue nombrado superintendente del Asilo Earlswood para

Cuadro 1

Secuencia cronológica de acontecimientos en la historia de la genética relacionados con la investigación en síndrome de Down

---

1859:	Darwin publica su obra “El origen de las especies”
1865:	George Mendel publica sus leyes de la genética
1866:	John Langdon Down describe el SD
1876:	Se describe la asociación de SD y senilidad prematura
1882:	Walter Flemming identifica los cromosomas humanos
1900:	Son re-descubiertas las leyes mendelianas de la herencia
1903:	Walter Sutton describe la herencia cromosómica
1906:	Alois Alzheimer describe la enfermedad que lleva su nombre
1915:	Morgan cromosomas son la base física de las leyes de Mendel
1923:	Painter determinación errónea del número de cromosomas
1932:	Waardenburg sugiere que SD puede deberse a Tno-disyunción
1932:	Davenport sugiere asociación cromosomas-discapacidad
1956:	Tjio y Lavan publican cromosomas humanos son 46
1953:	J Watson y F Crick describen la estructura física del ADN
1959:	Lejeune descubre que el SD posee 3 cromosomas 21
1960:	Polani describe traslocaciones en SD
1961:	Clarke describe mosaïcismo en SD
1969:	McClure describe un chimpancé con rasgos de T21
1970:	Casperson desarrolla la técnica de “bandas”
1970:	Casperson postula la región crítica en brazo largo HSA21
1973:	Identificados los dos primeros genes de HSA21: SOD1 y IFNAR1
1974:	Se producen ratones con trisomía del 16 (MNU16)
1979:	Francke y Taggart localiza un gen del HSA21 en C16 del ratón
1980:	El ratón T16 (Ts16) es propuesto como modelo animal del SD
1985:	Se aísla el primer gen del HSA21: el SOD1
1987:	Epstein consiguió el primer ratón transgénico con un gen HSA21
1987:	Se localiza en el HSA21 un gen responsable del Alzheimer (APP)
1990:	Primer ratón con trisomía 16 segmentaria modelo SD=Ts65Dn
2000:	Secuenciación del HSA21 y su primera anotación
2001:	Kampa: Un transcriptoma expandido en los c HSA21 y HSA22
2002:	Secuenciación genómica completa del ratón

---



Figura 1. Jerome Lejeune (1926-1994).

débiles mentales en Redhill, Surrey, una posición en la que permaneció por 10 años, antes de establecer su propia institución para niños con retardo mental Normansfield, en Teddington. Down transformó la institución y su preocupación por clasificar a sus pacientes lo llevó a considerar que sus características clínicas eran el resultado de una desviación del grupo étnico mongol, resultando en la descripción de lo que él llamó la idiocia mongólica, debido al estrecho parecido con la facies de los niños mongoles (5,7).

Los hallazgos que observó Down, se basaron en la medida de los diámetros de la cabeza y características del paladar y en su serie de fotografías clínicas. Down fue pionero en el uso de fotografías clínicas (5). El término mongolismo o Idiocia mongólica fue ampliamente utilizado hasta que en 1961 un grupo de expertos genetistas propuso el cambio de denominación de esta afección. Se escogió “síndrome de Down”, epónimo que fue posteriormente acogido por la OMS (8). Langdon Down hizo importantes contribuciones a la ciencia médica, durante su larga práctica médica, hasta su fallecimiento en 1896 (5,6).

La razón por la que los estudiosos de la citogenética en las primeras décadas del siglo XX fallaron en diagnosticar certeramente el SD se debió a las limitaciones técnicas de la época. El cromosoma 21

es el más pequeño de los cromosomas humanos y los procedimientos para su estudio en esa fecha no estaban del todo desarrollados (9). El tiempo transcurrido desde el reconocimiento del SD como una entidad clínica realizado por Sir Langdon Down en 1866 al descubrimiento de su etiopatogenia, debido a una trisomía del cromosoma 21, hallazgo realizado por Jerome Lejeune y col. en 1959, fue de 93 años. En esta época, la producción de conocimiento estuvo dirigida a la observación de los aspectos clínicos y a la delineación del fenotipo y muy específicamente al planteamiento de diferentes hipótesis que trataban de explicar su etiología y su asociación con la discapacidad cognitiva (10,11). En 1932 destacan los aportes de Waardenburg y de Davenport, el primero propone por primera vez que el SD puede deberse a una trisomía por no disyunción y el segundo sugiere que las irregularidades de los cromosomas pueden ocasionar discapacidad intelectual, incluida la del SD (Cuadro 1).

### III. ERA POS-LEJEUNE

En 1959, noventa y tres años después del reporte de Down, Jerome Lejeune y Marta Gauthier en Francia (4,12) publican la primera anomalía cromosómica responsable de un síndrome en el humano. De seguida, Patricia Jacobs (13), casi simultáneamente en Inglaterra, escribe su manuscrito que confirmaba los hallazgos de Lejeune, de esta forma queda asentada la etiología del síndrome de Down, la cual es debida a la presencia de un cromosoma extra en la pareja del 21 en las células humanas; se puede considerar que entre 1959 y 1961 se produjeron los descubrimientos que fundamentaron la citogenética médica. Los investigadores y los profesionales de la salud fueron atraídos por los nuevos conocimientos que aportó la citogenética y en consecuencia, además de la explicación cromosómica del SD, fueron descritas otras anomalías cromosómicas del 21 como translocaciones y mosaicismos y fueron descubiertos otros síndromes de trisomías y deleciones. Es de hacer notar que el mismo Lejeune reportó el primer síndrome ocasionado por una deleción cromosómica. Se trata del 5p- o la deleción de los brazos cortos del cromosoma 5, también conocido como síndrome de “Crit du chat” (14-16).

Después de 50 años del descubrimiento realizado por Lejeune, a quien se le ha llamado el padre de la genética moderna, esta ciencia ha sido testigo de primera línea de las evoluciones dramáticas de las cuales ha sido objeto el estudio del síndrome de

Down. Los grandes avances de la tecnología han sido explorados por la genética para ofrecer cada día, los medios de investigación más efectivos con el fin de ampliar el conocimiento de esta afección y la consideración y aplicación de las técnicas de los estudios moleculares a la trisomía 21 (HSA21) cierra cualquier capítulo que verse sobre el estudio del SD (17-20).

La caracterización citogenética del SD resultó ser el primer aporte en el estudio de los cromosomas como responsables de un fenotipo, definido por un grado variable de retardo mental, anomalías craneofaciales e hipotonía, hallazgos que en algunos casos se observaban asociados a anomalías cardíacas (defectos septales atrioventriculares), leucemia aguda megacarioblástica, disminución de la incidencia de tumores sólidos y envejecimiento precoz. Considerado durante muchos años el SD como la causa más común de discapacidad intelectual de origen genético, este hallazgo condujo a un enorme interés en estudiar diferentes aspectos: médico, genético, educativo, sociológico, familiar, laboral y se ha convertido sin lugar a dudas en el icono visible de todas las discapacidades intelectuales (19).

En la era pos-Lejeune, 50 años después del descubrimiento de la trisomía 21, pudiera decirse que el progreso en la producción de conocimiento ha sido muy rápido. Sin embargo, aunque se conoce la causa del SD como la trisomía de todos o parte del set de genes ubicados en el cromosoma 21 (HSA21), una de las interrogantes que hoy día se continua planteando es ¿cómo la trisomía del 21 puede explicar la variabilidad del fenotipo del SD?, y en tal sentido el uso de las novedosas técnicas de genética molecular han aportado significativos avances en el conocimiento del contenido génico de la HSA21 (18,20). Aparte de la caracterización clínica y citogenética del SD realizada a través del mapeo molecular de 24 hallazgos clínicos del SD (21,22) durante la pasada década se llevó a cabo un gran progreso en el descubrimiento del contenido génico del cromosoma 21, pero la función de estos genes y su contribución específica al fenotipo final del SD aún permanece desconocida. Se revisarán de inmediato algunos de los conceptos relacionados con el estudio de los genes localizados en el cromosoma 21 y su relación con el fenotipo de la trisomía 21.

## 1. GENÉTICA EN EL SÍNDROME DE DOWN

La presencia de un cromosoma extra en el par 21 (HSA21) ha sido considerada la causa de los signos y

síntomas (fenotipo) del SD, los cuales se ha propuesto como debidos al desequilibrio que genera la presencia de tres copias de los genes ubicados en el cromosoma 21 (genotipo) (18,23-25). Es el principio de la especificidad. Sin embargo, es difícil dilucidar como el genotipo anómalo lleva a un fenotipo específico teniendo en cuenta la comprobada realidad de la existencia de una variabilidad fenotípica entre los individuos afectados por el SD, pero los mecanismos genéticos que dan lugar a esta variabilidad aún no se conocen (26). El conocimiento reciente de que existen varios elementos activos genéticamente que no codifican proteínas hace que la situación sea más compleja (27). Además, la complejidad se hace mayor debido a los cambios epigenéticos que pueden actuar diferentemente en el SD. Se han creado numerosos modelos de animales con hallazgos similares a los observados en el SD, los cuales han permitido explicar algunos mecanismos genéticos responsables de algunos fenotipos. Los modelos de ratón de SD muestran una elevada expresión de la mayoría de los genes triplicados en una amplitud de tejidos durante el desarrollo, maduración y envejecimiento (25). Los modelos de ratones permiten realizar experimentos, inclusive dirigidos a la terapia, experiencias que no son posibles de realizar en el humano por razones éticas (24).

Con respecto a la expresión de los genes del HSA21 se deben explicar varios conceptos:

1.1 VARIABILIDAD FENOTÍPICA: se ha tratado de explicar por dos hipótesis, ambas se basan en la aceptación de que si un gen está presente en tres copias en lugar de dos, habrá un incremento de la expresión de ese gen alrededor del 50 %. La primera hipótesis "dosis génica-efecto" postula que el aumento de expresión de genes trisómicos específicos (tres copias por gen en lugar de dos), es lo que origina de forma directa los rasgos específicos del SD. La segunda hipótesis denominada "amplificación de la inestabilidad del desarrollo", propone que, en efecto, el fenotipo de debe a una inestabilidad creada por sobredosis de grupos de genes, independiente de su identidad, que en parte no es resultado de la expresión de genes específicos del HSA21 (22-26). Esto hace que exista una disminución de la estabilidad u homeostasis genética, de allí que cuantos más genes estén en trisomía, mayor será la susceptibilidad para que aparezcan mayores anomalías. Ambas hipótesis no se contradicen sino que se soportan una a la otra.

En el SD hay varios genes del HSA21 que se encargan de sintetizar algunos factores de

transcripción, generados a partir de determinados genes, los cuales se dedican a influir positiva o negativamente sobre la síntesis de otras proteínas iniciadas por diferentes genes localizados en otros cromosomas, los cuales van a determinar algunos de los rasgos que definen el fenotipo del SD (27).

1.2. MAPEO Y SECUENCIACIÓN: desde 1973 se crearon los métodos que tratan de construir mapas cromosómicos que van mostrando secuencias de genes, entre los que se encuentran: los mapas de hibridación de células somáticas de ratón y de especie humana, los mapas de hibridación tras irradiación, los mapas de alineamiento, los mapas físicos, el clonaje de fragmentos largos de ADN (YAC) (26). La secuenciación del HSA21 ha sido el logro de una de las etapas que mereció mayor esfuerzo. Para ese fin desde 1996 se estableció un consorcio internacional, en el marco del proyecto Genoma, que obtuvo la secuencia completa o casi completa del HSA21, la cual fue publicada en *Nature*, el año 2000 por Hattori y col. (28). Los resultados de este estudio refieren que el cromosoma 21 contiene en su análisis inicial 225 genes, pero aún no se ha finalizado su anotación. La anotación explicaría, la identificación funcional de toda su estructura, en toda su longitud: cuántas partes de todo ese ADN pueden ser consideradas propiamente genes (actualmente se calculan entre 420 y 430), cuáles de ellos determinarán la producción de proteínas y qué proteínas, cuáles tendrán otras funciones como es la de regular sobre la acción de otros genes, etc. (29,30). Entre las funciones que cumplen los genes ya conocidos del HSA21 son múltiples y de gran trascendencia. Existen no menos de 10 quinasas, 5 moléculas de adhesión celular, 5 implicados en vías de ubiquitinación, varios factores de transcripción, varios receptores entre los que destacan 5 de la familia del interferón, varios canales iónicos, además de proteínas estructurales relacionadas con el colágeno (31). Sin duda, la secuenciación que se obtenga facilitará la identificación de todos los genes presentes y la dilucidación de su función. El análisis de esta secuencia aclaró las presunciones que existían sobre el contenido de genes del HSA21, y confirmó la relativa escasa densidad de genes en ese cromosoma, comparada con la de otros, lo que puede explicar por qué esta trisomía es tan compatible con la vida.

Constituye aún una preocupación y no está del todo claro si un gen particular del cromosoma 21 (HSA21) sea suficiente para causar el fenotipo SD y sus hallazgos asociados. Por esta razón han sido estudiados mapas genéticos de alta resolución

basados en el análisis de segmentos trisómicos en varias regiones del HSA21 (25,29). Korbelt y col. (29) a través de técnicas de alta resolución demostró en 30 casos con translocaciones, la identificación de segmentos trisómicos muy pequeños del HSA21, regiones discretas entre 1,8-16,3 Mb a nivel de exones, implicadas probablemente con el desarrollo de algunos fenotipos propios del SD, incluyendo leucemia aguda megacariocítica, el trastorno mieloproliferativo transitorio, enfermedad de Hirschsprung, estenosis duodenal, ano imperforado, discapacidad intelectual, enfermedad de Alzheimer y anomalías cardíacas específicas-SD. Los autores destacan que no existe en el HSA21 la denominada "región crítica del SD" (DSCR) como región imprescindible y suficiente para generar la mayor parte del fenotipo típico del SD. La caracterización de genes y de las secuencias no-génicas conservadas del HSA21 y los estudios de expresión en gran escala de muestras de pacientes con SD ha incrementado el conocimiento del SD, además los modelos de ratones de SD son herramientas poderosas para correlacionar los genes o segmentos cromosómicos a características fenotípicas específicas (30).

#### 1.2.1 El gen DYRK1A: naturaleza y funciones

Es uno de los genes más importantes de los secuenciados hasta fecha en el cromosoma 21. Los resultados de los estudios experimentales efectuados durante los últimos años, han llevado a proponer que el gen DYRK1A podría desempeñar un papel importante en la patogenia del síndrome de Down, tanto durante la gestación como en la vida adulta, debido a su participación en diversos aspectos estructurales y funcionales del sistema nervioso central (SNC). El gen DYRK1A (Dual specificity Yak1- Related Kinase) es un gen de copia única que se localiza entre las regiones 21q22.13 y 21q22.2 del cromosoma humano 21 (HSA21) situado dentro de la llamada "región crítica síndrome de Down" (DSCR) (26), comprende 150 kb y está constituido por al menos 14 exones. El gen Dyrk1A, a través de la proteína que codifica, parece desempeñar una función relevante durante el desarrollo neuronal, tanto en procesos de proliferación como de diferenciación, con consecuencias posiblemente sobre procesos cognitivos y conductuales, pero también en procesos neurodegenerativos. La hipótesis del efecto de dosis génica en el SD se basa en que el desequilibrio de dosis de genes específicos conduciría a niveles elevados de proteínas concretas con consecuencias fenotípicas. Dyrk1A es uno de esos genes dosis-sensibles que de

acuerdo con su patrón de expresión y con los sustratos de fosforilación identificados, podría participar en las alteraciones motoras y cognitivas y en el proceso neuropatológico tipo enfermedad de Alzheimer en personas con síndrome de Down a través de la afectación de la neurogénesis y la neuroplasticidad (27). Según Gardiner y col.(31) el actual listado de genes del HS21 y sus posibles funciones puede obtenerse en (<http://chr21.egr.vcu.edu:8888>).

**2. TRANSFORMACION EPIGENÉTICA**

Se refiere al comportamiento de un gen, el cual puede ser activo o no según las proteínas presentes en el ambiente inmediato al gen. A este mecanismo químico hace tiempo conocido y que modifica la composición del ADN se le llama metilación el cual traduce el estado de actividad de un gen. Consiste en que un determinado evento con repercusión en la actividad celular provoque la formación de un radical p. ej. folato, que se adhiera a la molécula de ADN de un gen y modifique o regule su actividad y función. En el HSA21 existen varios genes que cuando son metilados cambian su función y se propuso la hipótesis de que el grado e influencia de esta metilación del ADN del HSA21 difiere según se trate de un individuo con tres copias (trisómico) o uno con dos copias (euploide).

**3. MODELOS DE RATÓN**

Se han creado modelos experimentales transgénicos y trisómicos de ratones que exhiben características del SD humano, lo que otorga una fuerte evidencia de que una copia extra del cromosoma 21 es responsable del SD humano. Es posible construir estos modelos porque los cromosomas del ratón contienen varias regiones idénticas al cromosoma 21 humano, son las llamadas regiones sinténicas (regiones cromosómicas de dos especies diferentes que contienen el mismo orden lineal de genes). La región 21q22 en el humano contiene 55 genes que son sinténicos con los brazos largos de los cromosomas 10, 16 y 17 del ratón, identificándose respectivamente como Mmu10, Mmu16 y Mmu17. Al inducir traslocaciones que afectan estas zonas, se pueden producir en los ratones, trisomías para ciertas regiones que se sospeche tengan un papel importante en el SD (29). Estos modelos no son perfectos porque pueden contener en esas regiones otros genes además de los sinténicos al cromosoma 21 humano. Estos experimentos han demostrado que los genes del Mmu16 son probablemente los más importantes en SD porque los ratones que portan estas traslocaciones del Mmu16 muestran los signos más parecidos al SD humano que los de Mmu10 o Mmu17(27). Actualmente con el mapeo completo del genoma humano y del ratón, se pueden identificar regiones sinténicas en los cromosomas del ratón y del humano con mayor precisión y a través

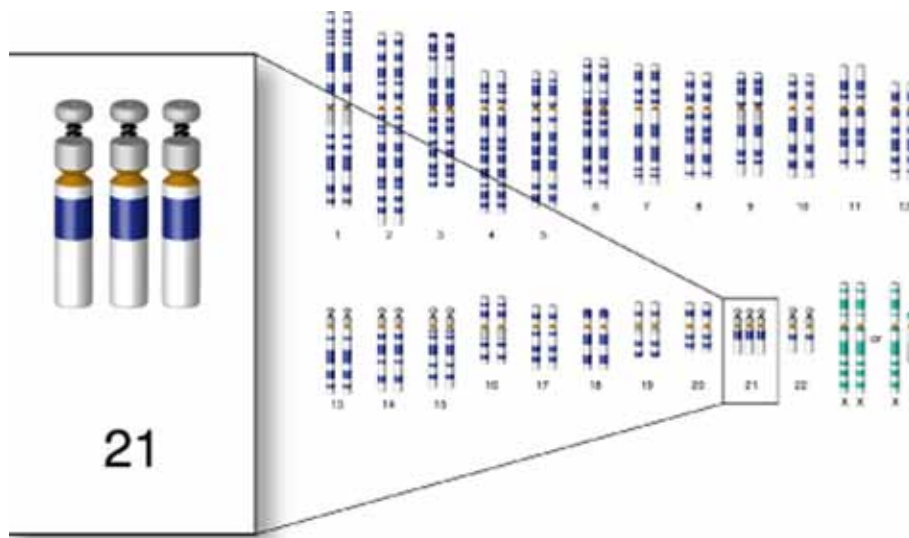


Figura 2. Trisomía 21.

del uso de estos modelos se espera entender mejor la función significativa que tienen los genes específicos de SD y eventualmente desarrollar tratamientos médicos para los pacientes con esta condición (32). Dos modelos muy ventajosos y que son resultado de trisomías parciales del cromosoma 16 del ratón y que mimetizan la mayoría de los hallazgos de la trisomía 21 humana son los modelos de ratón Ts65Dn y Ts1Cje. En el Ts65Dn (Cuadro 2) se conoce que porta 132 genes sintéticos con el cromosoma 21, aproximadamente la mitad de los genes del Hsa21 y exhibe muchos de los hallazgos fenotípicos del SD humano, incluyendo alteraciones faciales, problemas de memoria y aprendizaje y cambios en el cerebro anterior relacionados con la edad. Otro modelo en el ratón el Ts1Cje es trisómico para dos tercios de los genes que son trisómicos en el Ts65Dn (26,31). Los modelos de ratones en especial los que poseen segmentos trisómicos del cromosoma 16, o sea trisomías parciales, tales como los señalados, Ts65Dn, el modelo más usado y el Ts1Cje, son indispensables para estudiar SD y su correlación gen-fenotipo (32,33).

#### 4. ENSAYOS CLÍNICOS

La sobrevivencia actual del SD es mayor a la observada en los inicios de su identificación, por esa razón tiene gran importancia tratar de incrementar su potencial cognitivo. Algunos estudios muestran que en estas personas parece existir una disfunción innata del sistema colinérgico y dada la importancia de este sistema, en los procesos de memoria, atención y

cognición, es posible que la disfunción colinérgica en el sistema nervioso central sea responsable, al menos en parte, de estos problemas. Si esto fuera cierto, el incremento de la función colinérgica cerebral podría constituir una ayuda. Este incremento se consigue con los fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa, como es la rivastigmina, el donepezilo: al inhibir la acetilcolinesterasa, enzima que destruye el neurotransmisor acetilcolina al ser liberado por las neuronas en las sinapsis del sistema colinérgico, la acción de la acetilcolina se prolonga más tiempo y aumenta en intensidad. Los estudios efectuados con relación a estos fármacos inducen a pensar que los inhibidores de la acetilcolinesterasa pueden mejorar algunos de los problemas que observamos en la cognición, conducta y lenguaje de los jóvenes adultos con síndrome de Down. En conjunto, los resultados parecen un tanto débiles. Es posible que en determinados casos el producto resulte útil y en otros no, o que las posibles mejorías se noten en ciertas áreas y no en otras (34). Hasta el presente no se han descubierto nuevos tratamientos pero ha habido muchos ensayos clínicos que han aportado un gran optimismo en este campo encaminado al logro de una terapia génica. El manejo de los pacientes con SD ha sido dirigido al área de la estimulación psicomotora, en la ausencia de un tratamiento curativo y al tratamiento de las malformaciones que pueden acompañar al síndrome, tales como las malformaciones cardíacas y gastrointestinales y a la vigilancia de su desarrollo y crecimiento en forma integral.

Cuadro 2

Comparación de rasgos observados en el síndrome de Down y en ratón Ts65Dn

RASGO	SÍNDROME DE DOWN	RATÓN Ts65Dn
Déficit de aprendizaje y memoria que implique disfunción de hipocampo	Si	Si
Aprendizaje y memoria con declive con la edad	Si	Si
Reducción en la respuesta de vías de señalización intraneuronal	Si	Si
Degeneración de neuronas colinérgicas en el telencéfalo basal	Si	Si
Reducción de receptores Trka conforme la edad avanza	Si	Si
Reducción de espinas dendríticas en células piramidales de la corteza	Si	Si
Hiperactividad	En algunos	En algunos
Convulsiones	En algunos	Si
Conductas estereotipadas	En algunos	Si
Dificultad para interrumpir conductas inapropiadas	En algunos	Si
Respuesta al dolor	Alterada	Alterada
Reducción del volumen del cerebelo	Si	Si

## 5. APORTES EN VENEZUELA AL CONOCIMIENTO DEL SÍNDROME DE DOWN

En Venezuela los reportes sobre el SD se han publicado sobre aspectos relacionados con los hallazgos clínicos-epidemiológicos (3,35,36) y con hallazgos citogenéticos sumamente raros, así como asociaciones con entidades mendelianas (37,38). Otros aportes se refieren a la salud odontológica, destacando la importancia de una atención integral de los pacientes con SD (39,40).

## IV. CONCLUSIÓN

El aporte de Lejeune al estudio del síndrome de Down ha rebasado las fronteras al sentar las bases de la aplicación de la citogenética al servicio de la medicina y ha llevado a seguir investigando en definir el fenotipo de SD y en la búsqueda de una posible terapia para esta condición. No hay duda de que la causa del SD es la trisomía de todos o parte del set de genes ubicados en el cromosoma 21, pero aún falta por conocer cómo la trisomía del 21 puede explicar la variabilidad del fenotipo del SD. Existen muchas lagunas al respecto y la explicación certera del mecanismo que origina el fenotipo del SD resulta muy complejo a la luz de los experimentos realizados a la fecha.

No dejan de ser motivo de preocupación los adelantos suscitados en el área de la genética molecular que aportan cada vez más una información relevante para conocer mejor el funcionamiento de los genes en exceso presentes en la trisomía 21, por lo que la búsqueda de un acercamiento con los centros y grupos de investigación donde se llevan a cabo estos trabajos, se hace recomendable a los fines de tratar de ofrecer en un futuro cercano, una mejor calidad de vida a los pacientes con síndrome de Down a través de la terapia génica.

## REFERENCIAS

- Morris JK, Alberman E. Trends in Down's syndrome live births and antenatal diagnoses in England and Wales from 1989 to 2008: Analysis of data from the National Down Syndrome Cytogenetic Register. *BMJ*. 2009;26:339.
- Sherman SL, Allen EG, Bean LH, Freeman SB. Epidemiology of Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2007;13(3):221-227.
- Cedeño-Rincón R. Epidemiología del síndrome de Down en los recién nacidos de la Maternidad Armando Castillo Plaza. *Revista de la Academia de Medicina de Zulia*. 2000;34:1-2.
- Lejeune J. Le mongolisme: Premier exemple d'aberration autosomique humaine. *Ann Genet*. 1959;1:41-49.
- Dunn PM. Dr Langdon Down (1828-1896) and 'mongolism' Perinatal lessons from the past. *Arch Dis Childhood*. 1991;66:827-828.
- Ward OC. John Langdon Down: The man and the message. *Downs Synd Res Prac*. 1999;6(1):19-24.
- Down JL. Observations on a ethnic classification of idiots. *London Hospital Reports*. ° 1866;3:259-262.
- Allen G, Benda LE, Book JA, Carter CO, Ford CE, Chu EH, et al. "Mongolism". *Lancet*. 1961;1:775.
- Drests ME. Una saga citogenética: El descubrimiento de los métodos de bandeado cromosómico. Significado y proyección bio-médica. *Rev Med Urug*. 2002;18(2):1-26.
- Penrose LS. The relative effects of paternal and maternal age in mongolism. *J Genet*. 1933;88(1):9-14.
- Cook BA. Mongolism in one of twins: Report of 2 cases. *Med J Aust*. 1950;2(12):445.
- Lejeune J, Gauthier M, Turpin R. Étude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *CR Acad Sci (Paris)*. 1959;248:1721-1722.
- Jacobs PA, Strong JA. The somatic chromosomes in mongolism. *Lancet*. 1959;1:710-712.
- Polani PE. A mongol girl with 46 chromosomes. *Lancet*. 1960;1:313-324.
- Clarke CH, Edwards JM. 21-Trisomy /normal mosaicism in an intelligent child with some mongoloid characters *Lancet*. 1961;18:1028-1030.
- Lejeune J, Lafourcade J, Berger R, Vialatte J, Boeswillwald M, Seringe P, et al. Trois cas de délétion partielle du bras court d'un chromosome 5. *CR Acad Sci (D)*. 1963;257:3098-3102.
- Lindee MS. Genetic disease in the 1960s: A structural revolution. *Am J Med Genet*. 2002;115(2):75-82.
- Mégarbané A, Ravel A, Mircher C, Sturtz F, Grattau Y, Rethoré MO, et al. The 50th anniversary of trisomy 21: The past, present and future of research and treatment of Down syndrome. *Genet Med*. 2009;11(9):611-616.
- Patterson D, Costa A C. S. Down syndrome and genetics—A case of linked histories. *Nature Reviews Genetics*. 2000;5(6):137-147.
- Dutta S, Nandagopal K, Kumar P, Mukhopadhyay K. Molecular aspects of Down syndrome In *Ped*. 2005;42:339-346.



21. Delabar JM, Theophile D, Rahmani Z, Chettouh Z, Bloin JL, Prieur M, et al. Molecular mapping of twenty four features of Down syndrome on chromosome 21. *Eur J Hum Genet.* 1993;1:114-124.
22. Epstein CJ, Koremberg JR, Anneren G, Antonarakis SE, Ayme S, Courchesne E, et al. Protocols to establish genotype-phenotype correlations in Down syndrome. *Am J Hum Genet.* 1991;1:207-235.
23. Nizetic D. Functional Genomics of the Down Syndrome. *Croat Med J.* 2001;42(4):421-427.
24. Ait Yahya-Graison E, Aubert J, Dauphinot L, Rivals I, Prieur M, Golfier G, et al. Classification of human chromosome 21 gene-expression variations in Down syndrome: Impact on disease phenotypes. *Am J Hum Genet.* 2007;81(3):475-491.
25. Patterson D. Molecular genetic analysis of Down syndrome. *Hum Genet.* 2009;126(1):195-214.
26. Antonarakis SE, Lyle R, Dermitzakis ET, Reymond A, Deutsch S, Beckmann JS. Chromosome 21 and Down syndrome: From genomics to pathophysiology. *Nature Reviews Genetics.* 2004;5:725-738.
27. Wiseman F, Alford K, Tybulewicz V, Fisher E. Down syndrome: Recent progress and future prospects. *Hum Mol Gen.* 2009;18(1):75-83.
28. Hattori C, Wilkie AOM, Drysdale HC, Wood WG, Vickers MA, et al. The DNA sequence of human chromosome 21. *Nature.* 2000;405:311-319.
29. Korbel JO, Tirosh-Wagner T, Eckehart Urban A, Chen XN, Kasowski M, Dinarina A, et al. The genetic architecture of Down syndrome phenotypes revealed by high-resolution analysis of human segmental trisomies. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(29):12031-12036.
30. Sommer CA, Henrique-Silva F. Trisomy 21 and Down syndrome - A short review. *Braz. J Biol.* 2008;68(2):447-452.
31. Gardiner K, Fortna A, Bechtel L, Davisson MT. Mouse models of Down syndrome: How useful can they be? Comparison of the gene content of human chromosome 21 with orthologous mouse genomic regions. *Gene.* 2003;318:137-147.
32. Olson LE, Richtsmeier JT, Leszl J, Reeves RH. A chromosome 21 critical region does not cause specific Down syndrome phenotypes. *Science.* 2004;306(5696):687-690.
33. O'doherty A, Ruf S, Mulligan C, Hildreth V, Errington ML, Cooke S, et al. An aneuploid mouse strain carrying human chromosome 21 with Down syndrome phenotypes. *Science.* 2005;309(5743):2033-2037.
34. Heller JH, Spiridigliozzi GA, Crissman BG, Sullivan JA, Eells RL, Li JS, et al. Safety and efficacy of rivastigmine in adolescents with Down syndrome: A preliminary 20-week, open-label study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2006;16(6):755-765.
35. Jiménez-López V, Arias A, Arata-Bellabarba G, Vivas E, Halloas JL, Sajiwala KS, et al. Concentraciones de hormona tirotrópica y tiroxina libre en niños con síndrome de Down. *Invest Clin.* 2001;42(2):123-130.
36. Soto-Quintana M, Álvarez-Nava F, Rojas-Atencio A, Granadillo V, Fernández D, Ocando A, et al. Disminución de las concentraciones plasmáticas de cinc y alteraciones numéricas de subpoblaciones de linfocitos en pacientes con síndrome de Down. *Invest Clín.* 2003;44(1):51-60.
37. Sánchez O, DE Marade S, Guerra D. Trisomía 21. Reporte de dos casos con cariotipos poco usuales. *Invest Clín.* 2001;42(1):43-50.
38. Sánchez O, Guerra D, Nastasi J, Escalona J. Achondroplasia and Down's syndrome in a sasame patient. *Case Report Invest Clín.* 1999;40(2):143-154.
39. Dávila M E, Gil M, Daza D, Bullones X, Ugel EE. Salud oral de las personas con retraso mental en cuatro Municipios del Estado Lara, 2003. *Acta Odontol Venez.* 2005;43(3):275-281.
40. Ribeiro EL, Scroferneker ML, Carvalhaes MS, Campos C, Ferreira WM, Cardoso CG, et al. Cepas gigantes de *Candida albicans* y su potencial de expresión/fenotípica en niños portadores del síndrome de Down. *Acta Odontol Venez.* 2006;44(1):47-50.