



# LA INVESTIGACIÓN SOBRE EL CEREBRO EN EL SÍNDROME DE DOWN

TODOS SABEMOS QUE EL SÍNDROME DE DOWN (SD) ES UNA ALTERACIÓN GENÉTICA PRODUCIDA POR LA EXISTENCIA DE TRES COPIAS DE GENES (DOS NORMALES MAS UNA EXTRA) SITUADOS EN EL CROMOSOMA 21. SE CONOCEN DESDE HACE YA TIEMPO LAS ALTERACIONES MORFOLÓGICAS DEL CEREBRO EN LAS PERSONAS CON SD, ASÍ COMO LAS POSIBLES RELACIONES DE ÉSTAS CON LA ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN CEREBRAL QUE PRODUCE LA DISCAPACIDAD INTELECTUAL. SIN EMBARGO, AÚN HOY SE DESCONOCE QUÉ GENES (DE LOS TRIPLICADOS EN EL SD) SON LOS IMPLICADOS EN ESTAS ALTERACIONES. RECIENTEMENTE SE HAN PUBLICADO TRABAJOS CIENTÍFICOS QUE NOS ACERCAN A CONOCER ALGUNOS DE ESTOS GENES Y SUS IMPLICACIONES EN EL SD.

\* **Salvador Martínez Pérez**, Catedrático de Anatomía y Embriología Humana de la Universidad Miguel Hernández de Elche. Director del Laboratorio de Embriología Experimental. Subdirector del Instituto de Neurociencias de Alicante. Miembro del Comité Científico del II Congreso Iberoamericano sobre el Síndrome de Down

**A**ntes de hablar de genes debemos conocer algunos aspectos básicos del desarrollo cerebral y de las neuronas:

El cerebro es el órgano cuya actividad ha permitido un desarrollo espectacular de las especies animales y sobre todo del hombre para adaptarse al medio. Por tanto, la actividad cerebral, en todos sus aspectos (sensoriales, motrices y emotivos), influye de forma decisiva en el aprendizaje y la adaptación a las circunstancias vitales, así como en la autonomía y dependencia de los individuos. Un cerebro que funciona bien permite mantener niveles de

actividad mental y autonomía superiores y duraderos que cuando existen en él alteraciones funcionales, por muy leves que éstas sean.

Evidentemente, es necesario un buen desarrollo neural durante la fase embrionaria para permitir:

- 1- La producción de un número adecuado de células neurales
- 2- Una buena diferenciación y maduración funcional de las neuronas,
- 3- Un buen estado funcional del cerebro y, como consecuencia,
- 4- Una interacción adecuada del cerebro con el ambiente para adaptarnos

mejor y permitirnos una mayor longevidad de la capacidad funcional del cerebro.

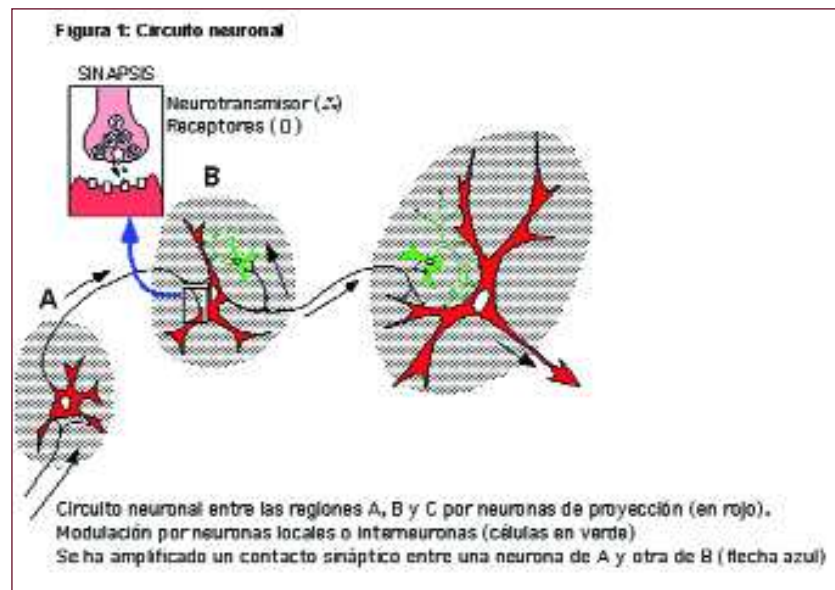
Repasemos ahora algunos aspectos importantes del desarrollo neural:

Durante las primeras fases del desarrollo neural la información genética (puesta de manifiesto por la expresión de genes) regula de forma precisa el desarrollo del tubo neural (estructura que dará lugar al cerebro). Bajo el control de los genes, las células del tubo neural *proliferan* dividiéndose para originar abundantes neuronas (el número de neuronas va a determinar la actividad y el volumen del cerebro, así como la complejidad

dad de los circuitos funcionales). Estas neuronas una vez generadas, son portadoras de la información necesaria para seguir rutas *migratorias* adecuadas y establecer los *contactos* correctos con otras neuronas. Si las neuronas no llegan a los lugares donde tienen que estar para conectarse con otras neuronas de forma precisa, el sistema no funciona bien.

La información genética, por tanto, confiere a las neuronas la identidad para diferenciarse en distintos tipos de funciones y, entre otras cosas, regula la elección de la sustancia que usarán para transmitir información en sus contactos con otras neuronas o neurotransmisores. Según este neurotransmisor las neuronas serán activadoras o inhibitoras, mientras que, según su morfología, serán neuronas que establecen contactos locales o neuronas proyección, si contactan con estructuras lejanas (Figura 1). Ahora bien, durante este proceso madurativo, su interacción con factores ambientales (epigenéticos) puede modificar la expresión de los genes y, por lo tanto, el desarrollo normal de estos mecanismos. Aquí estriba la importancia de no exponer el embrión a agentes tóxicos y la potencialidad de la atención temprana, que actuando sobre el ambiente puede mejorar el desarrollo y la maduración cerebral.

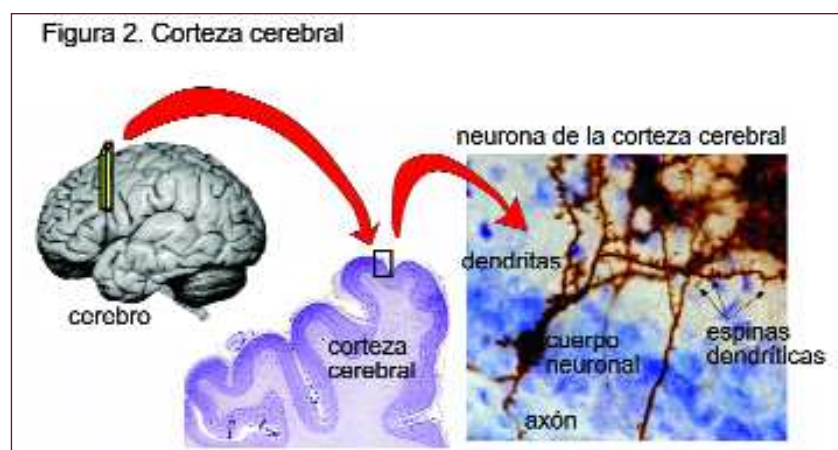
Como hemos visto, el establecimiento de contactos (*sinapsis*) entre las neuronas es un proceso fundamental para permitir un adecuado funcionamiento cerebral. A través de las sinapsis, y mediante el uso de neurotransmisores, una neurona transfiere información a las neuronas siguientes, y así sucesivamente para establecer los circuitos del cerebro (Figura 1). Estos circuitos funcionan transmitiendo informaciones variadas, por lo que se clasifi-



“Hay una gran potencialidad en la atención temprana, que actuando sobre el ambiente puede mejorar el desarrollo y la maduración cerebral”

can como circuitos visuales (los encargados de transmitir la información visual), auditivos (si la información es auditiva), motores (si transmiten órdenes motoras), etc. En la corteza cerebral los circuitos van procesando información cada vez mas elaborada, que discurre desde las áreas cerebrales primarias (que reciben información única y directa) hacia áreas de asociación, donde los circuitos transmiten información de varias categorías.

Es aquí, en la corteza cerebral, donde se producen los procesos mentales y, como consecuencia, es la región más relacionada con el desarrollo intelectual y la discapacidad. En las neuronas corticales los contactos sinápticos forman unas estructuras que se llaman *espinas dendríticas*: por su forma y su distribución en sus ramas dendríticas (como los brazos de las neuronas por los que se reciben la mayorías de las sinapsis). (Figura 2).



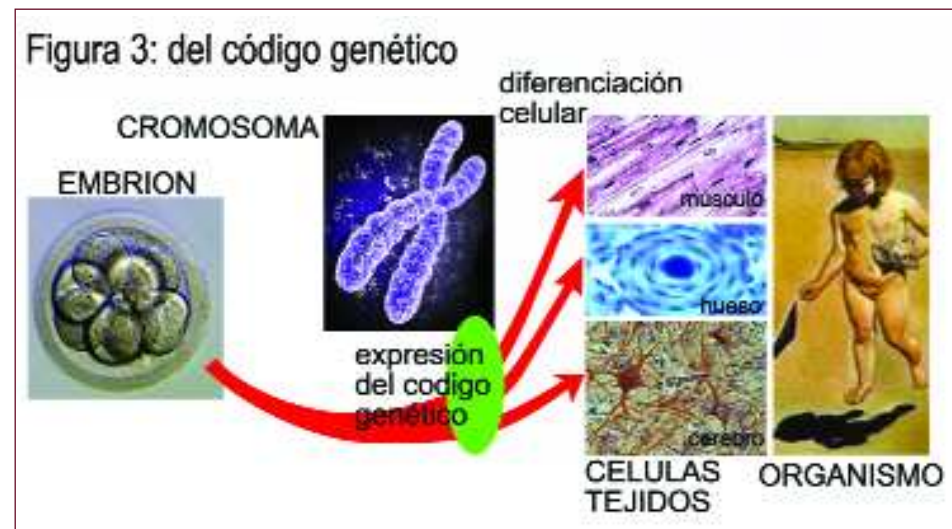
El número de contactos sinápticos que una neurona recibe y establece con otras está muy relacionado con su actividad, a través de estos contactos le llega la información y por ellos la transmite a otras neuronas y otros tejidos: a los músculos para producir movimiento o a las glándulas que producen hormonas. Las sinapsis de una neurona se pueden modelar (generar y eliminar) a lo largo de toda la vida del individuo en relación con la actividad de su sistema nervioso.

Durante el desarrollo y maduración cerebral, en los dos primeros años de vida, en el cerebro del bebé hay una sobreproducción de contactos sinápticos, probablemente para asegurar que los contactos necesarios para una función adecuada se establecen. Esta fase es muy importante pues posibilita que durante la infancia se pueda aprender mucho y muy rápido, utilizando los muchos contactos que tiene entre sus neuronas.

Después, durante la adolescencia se produce un periodo de disminución de sinapsis, mediante la "poda" de aquellos contactos que no funcionan bien o son innecesarios. Este proceso es fundamental para asentar las conexiones adecuadas que establecerán los rasgos de la actividad mental futura.

En la fase adulta y en el anciano se van perdiendo conexiones, pero la existencia de plasticidad sináptica puede siempre mantener la actividad cerebral dentro de los parámetros idóneos.

En definitiva, si el cerebro se ha construido y madurado bien, *tiene los recursos necesarios para mantenerse activo a lo largo de toda la vida* (si no lo



exponemos demasiado a agentes tóxicos o ambientales deletéreos, como ver la televisión, por ejemplo).

### **Los problemas que presenta la discapacidad intelectual**

Cuando hay problemas genéticos que producen una alteración en el desarrollo y la maduración cerebral o bien agentes externos que alteran de forma importante la función cerebral (a veces actuando mediante una alteración en la lectura de la información genética), aparecen los estados de discapacidad mental (por alteraciones del desarrollo y maduración durante la infancia) o la demencia (que suele ocurrir en ancianos).

Es importante saber que muchos de estos estados tienden a empeorar de forma progresiva si no se actúa sobre ellos. Ahora bien, siempre responden positivamente (disminuyendo la progresión y permitiendo mejores niveles de actividad) si se tratan adecuadamente. El cerebro siempre tiene capacidad reactiva, y esto lo realiza fundamentalmente mediante la modificación en número y eficacia de los contactos sinápticos.

### **¿Qué ocurre en el síndrome de Down?**

El cerebro de las personas con SD presenta una serie de alteraciones: es en general más pequeño que el cerebro normal (comparando individuos de sexo, edad y peso similar), habiendo regiones más afectadas que otras, como son el cerebelo, la corteza asociativa y el hipocampo. Lo importante para la función cerebral normal es la maduración neuronal adecuada y el establecimiento de conexiones. Ambos procesos: diferenciación neuronal y establecimiento de contactos sinápticos están afectados en el SD. La menor complejidad de las neuronas y la existencia de menor número de sinapsis, junto con un problema de producción de neuronas, son las razones por las que el cerebro con SD es más pequeño. Los trabajos recientes de varios equipos de científicos, entre ellos varios españoles (ver bibliografía), han demostrado que hay genes en el cromosoma 21 que con su alteración pueden explicar los problemas neurales que vemos en el SD. De los genes detectados, el gen conocido como DYRK1A parece ser capital para el nacimiento y la diferenciación adecuada de las neuronas durante el desarrollo

del cerebro (trabajos de los equipos del Dr. F. Tejedor (IN de Alicante) y M. Dierssen (CRG de Barcelona) han contribuido mucho al conocimiento del papel de DYRK1A).

Tanto la falta como el exceso de expresión de DYRK1A producen alteraciones de procesos del desarrollo neuronal, mientras que su ausencia total es incompatible con la vida.

En un trabajo muy reciente varios equipos internacionales (entre ellos el equipo del Dr. X. Estivill (CRG de Barcelona) han demostrado que DYRK1A regula la expresión de genes que dirigen el camino diferenciativo de las células embrionarias hacia tejido neural, primero, y después la adecuada diferenciación en neuronas de estas células (Figura 3). En este trabajo, Canzonetta y colaboradores, demuestran que la alteración en la expresión de DYRK1A determina una reducción de

la expresión de un gen llamado REST, que controla de forma dinámica la expresión de genes directamente implicados en la diferenciación celular, actuando así a varios niveles de este proceso.

En la situación del SD, donde hay un exceso del gen (recordemos que hay trisomía –copia extra- de los genes del cromosoma 21 –entre ellos DYRK1A), se produce una alteración del balance normal de expresión del gen. Como consecuencia, hay una alteración de la regulación de la producción de células neurales a partir de las células embrionarias (que se producen en menor número) y en la maduración neuronal (que produce graves alteraciones en la forma de las neuronas y en el establecimiento de sus conexiones). Es muy importante que vayamos conociendo mejor y de forma más precisa el papel de cada gen del cromosoma 21

**“Es muy importante conocer el papel de cada gen del cromosoma 21 para descubrir posibilidades terapéuticas que mejoren el desarrollo neural y la eficacia en las funciones intelectuales”**

en el desarrollo del SD, para poder apoyar mejor los programas de actuación en el SD, y si fuera posible descubrir posibilidades terapéuticas que permitan mejorar el desarrollo neural y con ello la eficacia en las funciones intelectuales.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Arqué G, Fotaki V, Fernández D, Martínez de Lagrán M, Arbonés ML, Dierssen M. Free in PMC. Impaired spatial learning strategies and novel object recognition in mice haploinsufficient for the dual specificity tyrosine-regulated kinase-1A (Dyrk1A). PLoS ONE. 2008 Jul 2;3(7):e2575.
- Canzonetta C, Mulligan C, Deutsch S, Ruf S, O'Doherty A, Lyle R, Borel C, Lin-Marq N, Delom F, Groet J, Schnappauf F, De Vita S, Averill S, Priestley JV, Martin JE, Shipley J, Denyer G, Epstein CJ, Fillat C, Estivill X, Tybulewicz VL, Fisher EM, Antonarakis SE, Nizetic D. DYRK1A-dosage imbalance perturbs NRSF/REST levels, deregulating pluripotency and embryonic stem cell fate in Down syndrome. Am J Hum Genet. 2008 Sep;83(3):388-400.
- Gould S.J. La falsa medida del hombre. Critica. Barcelona. 2004.
- Hämmerle B, Elizalde C, Tejedor FJ The spatio-temporal and subcellular expression of the candidate Down syndrome gene Mnb/Dyrk1A in the developing mouse brain suggests distinct sequential roles in neuronal development. Eur J Neurosci. 2008 Mar;27(5):1061-74.
- Pincus, J.H. & Tucker, G.J. Behavioral Neurology. Oxford Univ. Press. 2003.
- Puellas, L; Martinez, S. Y Martinez de la Torre. Neuroanatomía. Panamericana. 2008.
- Romer, D. & Walter, E.F. Adolescent Psychopathology and Developing Brain. Oxford Univ. Press. 2007