



AVANCE GENÉTICO

Científicos de EEUU logran un paso crucial para el desarrollo de futuras terapias contra este trastorno, al neutralizar por primera vez el cromosoma que lo provoca en un experimento con células humanas

Hito médico contra el síndrome de Down

LAURA TARDÓN / Madrid

Es uno de los sueños de la ciencia: conseguir revertir el síndrome de Down. Y aunque todavía es muy pronto para hablar de terapias capaces de lograrlo, se puede decir que la comunidad científica está cada vez más cerca de diseñar estrategias de tratamiento. Por primera vez, un equipo de investigadores ha logrado silenciar uno de los tres cromosomas 21 que existen en las células de las personas con síndrome de Down.

Al menos en la especie humana, lo normal es tener 23 pares de cromosomas. Sin embargo, uno de cada 1.100 niños en España nacen con una copia extra del cromosoma 21, que es el responsable de este trastorno genético. Por culpa de dicha trisomía, «los afectados tienen un conjunto de síntomas y afecciones que no sólo alteran la función cerebral (discapacidad intelectual), sino también otros órganos, como el corazón (enfermedades cardiovasculares) y el estómago (problemas digestivos) y el sistema inmunológico (más incidencia de enfermedades infecciosas)», explica Mara Dierssen, neurobióloga del Centro de Regulación Genómica de Barcelona y una de las investigadoras españolas más reconocidas de esta enfermedad.

Hasta ahora, se había logrado corregir un gen mediante terapia génica, pero silenciar un cromosoma completo con sus cientos de genes era impensable. Según los expertos, se calcula que el cromosoma 21 tiene más de 500. Lo que se hacía, argumenta la especialista española, «era intentar identificar los genes más importantes, responsables de la discapacidad mental para después tratar de modularlos». Precisamente Dierssen, junto con otro investigador científico, Rafael de la Torre, está trabajando en esta línea en el Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), a partir de modelos animales (ratones).

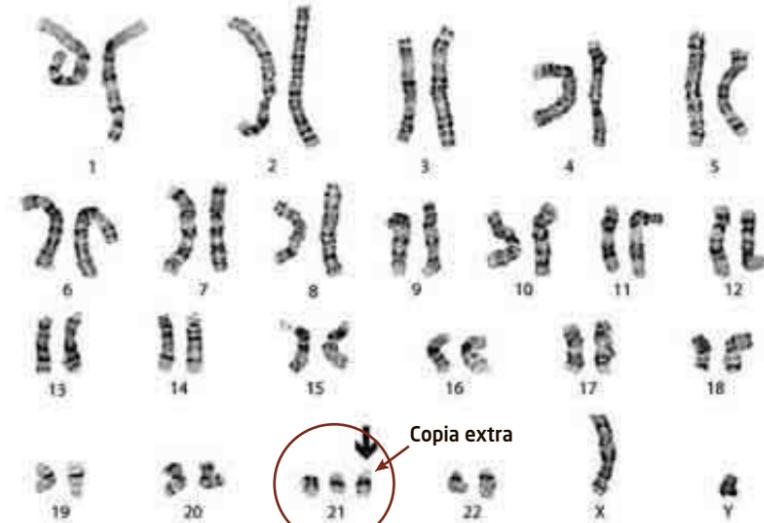
Pero el nuevo trabajo, publicado en la revista científica *Nature* y liderado por Jeanne B. Lawrence, profesora de Biología Celular y del Desarrollo en la Universidad de Massachusetts (Estados Unidos), da un vuelco a la investigación del Down y abre nuevas estrategias de estudio. En vez de modular gen a gen, consigue silenciar de golpe la actividad de todo o casi todo un cromosoma 21. ¿Cómo? Aprovechando un mecanismo que tiene la propia naturaleza. «Existe un gen en el cromosoma X llamado XIST (*X-inactivation gene*) que normalmente se encarga de apagar uno de los dos cromosomas X que se encuentran en las células femeninas, haciendo



El actor Pablo Pineda, ganador de la Concha de Plata en el Festival de San Sebastián de 2009. / BENITO PAJARES

■ Silenciando la trisomía del 21

El síndrome de Down se caracteriza por la presencia de una copia extra del cromosoma 21. Por eso se le conoce también como trisomía del 21.



El cromosoma 21 alberga más de 500 genes

El llamado gen XIST habitualmente interviene en la formación de los cromosomas X/Y que determinan el sexo de las personas.

Las mujeres tienen dos cromosomas XX, mientras los hombres tienen XY.

El gen XIST se ocupa de silenciar durante el proceso embrionario los genes extra que tendrían las mujeres por su doble X.

Ampliación del cromosoma 21



Injectando el gen XIST en la tercera copia, éste ha sido capaz de eliminarlo o 'silenciarlo'.

FUENTE: Nature

EL MUNDO

do la expresión de los genes ligados a X similar a la de los hombres, que tienen un solo cromosoma X», detalla Lawrence.

Este gen (XIST) «codifica una larga molécula de ARN que penetra y se combina con la cromatina del cromosoma X, altera sus propiedades e impide que sus genes puedan expresarse», señalan los expertos. Partiendo de esta fun-

ción natural del XIST, a los investigadores de Massachusetts se les ocurrió utilizar XIST para ver si podía inactivar el cromosoma 21 sobrante del Down.

Para ello, Lawrence y su equipo introdujeron el gen XIST en una célula trisómica 21 procedente de un paciente con síndrome de Down. Aislaron células madre derivadas de fibroblastos de dicho

paciente e inyectaron una molécula XIST en uno de los cromosomas pegándola a un gen propio del cromosoma 21: el gen DYRK1A. Al cabo de los días, observaron que el cromosoma sufría un deterioro en su forma y que un gran número de sus genes eran silenciados, es decir, dejaban de expresarse y de codificar sus proteínas. Más aún, consecuencias fenotípicas de la tri-

sonomía tan importantes como el retraso en la formación y la diferenciación de células precursoras neuronales fueron restauradas.

«Los resultados son espectaculares», señala Jesús Flórez, catedrático jubilado de Farmacología de la universidad de Cantabria y uno de los investigadores de referencia de síndrome de Down en España. Pero hay que tomarlos con cautela. «No se pueden crear falsas expectativas». Como subrayan los propios autores de la investigación, sus hallazgos no suponen una vía terapéutica en sí, sino que «pueden ayudar a comprender mejor la biología que subyace en este trastorno».

Ensayos en ratones

El experimento se ha realizado en una línea celular, *in vitro* en el laboratorio. Habría que ver ahora si en un organismo vivo funciona igual. Quizás, «el siguiente paso sería comprobar su efecto en cultivos celulares de ratones, es decir un modelo más fisiológico», señala Mara Dierssen.

No obstante, llevar esta estrategia al terreno práctico en humanos es especialmente complicado desde el punto de vista metodológico, advierte Flórez. «Habría que hacerlo en células embrionarias trisómicas [cuando un cigoto acaba de formarse]». De lo contrario, habría que introducir el gen célula por célula, algo imposible de hacer. «Es un sistema experimental, muy sofisticado y original, pero absolutamente inaplicable en la especie humana». Además, aunque pudiera realizarse, «habría que asegurarse previamente de que la introducción exógena XIST no crea otros problemas», agrega el especialista español.

El gran valor científico de esta investigación va más allá de ser una futura terapia para curar el síndrome de Down. Lo que realmente permite este método es «comprender cómo y por qué aparecen determinados problemas del desarrollo en unos individuos con esta enfermedad y no en otros». Por ejemplo, por qué el 50% de las personas con síndrome de Down nacen sin cardiopatía y el otro 50% tiene problemas cardiovasculares, a pesar de que todos tienen tres cromosomas 21.

En el organismo, aclara Flórez, no sólo importa qué genes haya, «sino cómo se expresan y hasta qué punto su función es regulada por otros genes u otros factores no genéticos que influyen decisivamente sobre el producto final». En este sentido, los hallazgos de Lawrence son «una aportación de primera magnitud».