

EL PAÍS

SOCIEDAD

El Down excede el cromosoma 21

El estudio de dos gemelos abre un nuevo enfoque para buscar terapias contra esta enfermedad
Las alteraciones se extienden a los demás paquetes de genes

JAVIER SAMPEDRO | Madrid | 16 ABR 2014 - 20:28 CET

43

Archivado en: Síndrome Down Investigación médica Enfermedades genéticas Genética Biología Investigación científica Enfermedades Ciencias naturales Medicina Ciencia Salud



Cromosomas de un varón con síndrome de Down donde se ven las tres copias del 21. / JOUBERT PHANIE (CORDON PRESS)

Como el [síndrome de Down](#) se debe a una copia extra del cromosoma 21, los investigadores biomédicos han puesto sus mejores esfuerzos en analizar a fondo los genes de ese cromosoma, con la esperanza de encontrar en ellos la clave para idear tratamientos paliativos de los síntomas de esta enfermedad, que es la causa genética más común de deficiencia cognitiva. El cuadro, por desgracia, se acaba de complicar.

Científicos de Ginebra, Florida y otras universidades —incluida la Pompeu Fabra de Barcelona— han analizado a un par de gemelos idénticos en el que solo uno tiene una copia extra del cromosoma 21 (trisomía 21, el fundamento genético del síndrome de Down). El estudio revela que, en el *gemelo Down*, la actividad de los genes está alterada en todos los cromosomas, no solo en el 21. Las alteraciones se organizan en dominios, o grandes regiones cromosómicas, que son los mismos en el ratón y el humano, y por tanto se han conservado a lo largo de cientos de millones de años de evolución. El trabajo se presenta en el artículo principal de la revista *Nature*.

La trisomía 21 no siempre es total. A veces basta la duplicación de un segmento de ese cromosoma para causar el síndrome de Down.

En cualquier caso, el conjunto de las trisomías 21 totales y parciales constituye la aneuploidía (alteración del número de cromosomas) más frecuente de cuantas permiten al bebé nacer vivo: afecta a uno de cada 750 bebés.

Ningún científico está buscando una cura del Down, pero sí hay muy buenas razones para buscar tratamientos paliativos de sus síntomas.

Los afectados no solo presentan una discapacidad cognitiva de magnitud variable, sino que también sufren otras neuropatologías, un escaso tono muscular (hipotonía), defectos congénitos en el corazón y alzhéimer de aparición temprana, además de los rasgos físicos peculiares que los hacen reconocibles de inmediato.

Todos estos síntomas son muy variables de un individuo a otro, aun cuando la causa última sea la misma duplicación del mismo cromosoma. Por eso Stylianos Antonarakis y sus colegas del departamento de Genética Médica y del Desarrollo de la Universidad de Ginebra y otra decena de centros europeos y norteamericanos han supuesto que el *paisaje genético* (las variaciones dentro de la horquilla de normalidad en el resto del genoma) son las responsables de esa variabilidad.

Y por eso han utilizado una pareja de gemelos discordantes para la trisomía 21, es decir, dos individuos idénticos en todo el genoma excepto por el número de cromosomas 21. Esta es la clase de investigación que uno no puede programar, sino que se tiene que limitar a aprovechar. “Es un caso rarísimo”, admite David

González, el investigador del Centro de Regulación Genómica (CRG) de la Universidad Pompeu Fabra que ha contribuido al trabajo. “Normalmente, la trisomía ocurre ya en el cigoto (la célula que resulta de la fusión del óvulo y el espermatozoide); en este caso el embrión ya había empezado a dividirse, y la trisomía solo se produjo después de la gemelación (la partición del embrión en dos mitades, cada una de las cuales da lugar a un individuo completo), y solo en uno de los dos gemelos”. Es un suceso realmente improbable que los científicos no dudaron en aprovechar para arrojar luz sobre el síndrome de Down.

El cromosoma 21 es bastante pequeño: solo contiene unos 500 de los 20.000 genes humanos (más otros 500 de los llamados genes no codificantes, que no *significan* proteínas). Como algunos de estos genes son *factores de transcripción*, o genes que regulan a otros genes, y como suelen ser sensibles a dosis, ya cabía esperar que la trisomía 21 tuviera ciertos efectos sobre la actividad de los genes en otros cromosomas. Pero los efectos observados han ido mucho más allá, con grandes regiones o *dominios* cromosómicos afectados de una forma global, que afecta a la geometría de todo el núcleo celular.

Que en vez de tratar con solo 500 genes haya que hacerlo con todo el genoma y sus dominios topológicos parece una mala noticia. ¿Lo es? “Solo en parte”, responde González, “porque es cierto que ha habido mucha investigación sobre los genes del cromosoma 21, pero también que sus funciones no explican ni mucho menos todos los síntomas del síndrome de Down”. Los nuevos resultados conducen a los dominios genómicos que sí los explican.

sociedad

El Down excede el cromosoma 21

El estudio de dos gemelos abre un nuevo enfoque para buscar terapias contra esta enfermedad ● Las alteraciones se extienden al resto del genoma

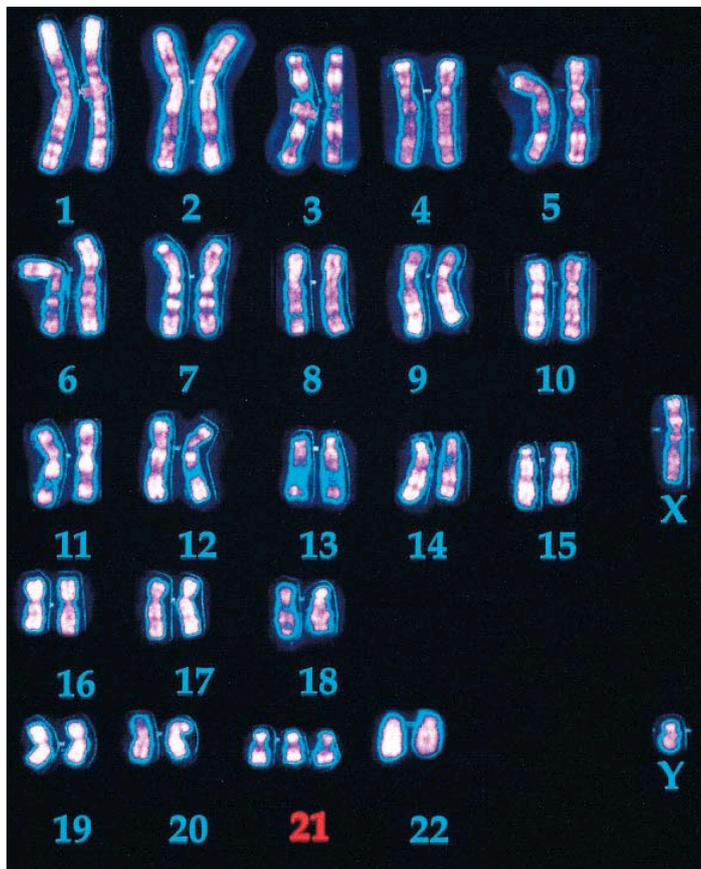
JAVIER SAMPEDRO
Madrid

Como el síndrome de Down se debe a una copia extra del cromosoma 21, los investigadores biomédicos han puesto sus mejores esfuerzos en analizar a fondo los genes de ese cromosoma, con la esperanza de encontrar en ellos la clave para idear tratamientos paliativos de los síntomas de esta enfermedad, que es la causa genética más común de deficiencia cognitiva. El cuadro, por desgracia, se acaba de complicar.

Científicos de Ginebra, Florida y otras universidades —incluida la Pompeu Fabra de Barcelona— han analizado a un par de gemelos idénticos en el que solo uno tiene una copia extra del cromosoma 21 (trisomía 21, el fundamento genético del síndrome de Down). El estudio revela que, en el gemelo Down, la actividad de los genes está alterada en todos los cromosomas, no solo en el 21. Las alteraciones se organizan en dominios, o grandes regiones cromosómicas, que son los mismos en el ratón y el humano, y por tanto se han conservado a lo largo de cientos de millones de años de evolución. El trabajo se presenta en el artículo principal de la revista *Nature*.

La trisomía 21 no siempre es total. A veces basta la duplicación de un segmento de ese cromosoma para causar el síndrome de Down. En cualquier caso, el conjunto de las trisomías 21 totales y parciales constituye la aneuploidía (alteración del número de cromosomas) más frecuente de cuantas permiten al bebé nacer vivo: afecta a uno de cada 750 bebés.

Ningún científico está buscando una cura del Down, pero sí hay muy buenas razones para buscar tratamientos paliativos de sus síntomas. Los afectados no solo presentan una discapacidad cognitiva de magnitud variable, sino que también sufren otras neuropatologías, un escaso tono muscular (hipotonía), defectos congénitos en el corazón y alzhéimer de apari-



Cromosomas de un varón con síndrome de Down donde se ven las tres copias del 21. / JOUBERT PHANIE (CORDON)

ción temprana, además de los rasgos físicos peculiares que los hacen reconocibles de inmediato.

Todos estos síntomas son muy variables de un individuo a otro, aun cuando la causa última sea la misma duplicación del mismo

cromosoma. Por eso Stylianos Antonarakis y sus colegas del departamento de Genética Médica y del Desarrollo de la Universidad de Ginebra y otra decena de centros europeos y norteamericanos han supuesto que el *paisaje genético*

(las variaciones dentro de la horquilla de normalidad en el resto del genoma) son las responsables de esa variabilidad.

Y por eso han utilizado una pareja de gemelos discordantes para la trisomía 21, es decir, dos indi-

Casos estables

► **Frecuencia.** La trisomía del cromosoma 21 (que las células del niño tengan tres copias en vez de dos de ese cromosoma), conocida popularmente como Síndrome de Down, es la alteración cromosómica más famosa. Se da aproximadamente en uno de cada 750 nacimientos. Se calcula que en España viven unas 30.000 personas con esta anomalía genética.

► **Efectos.** La trisomía causa retraso intelectual, unos rasgos físicos característicos (ojos achinados, lengua grande), problemas cardíacos congénitos, inmunológicos y en las articulaciones. De mayores, tienen gran riesgo de alzhéimer.

► **Variaciones.** Hay muchos grados en los efectos, dependiendo de la proporción de células que presentan trisomía. Por eso entre las personas con síndrome de Down las hay universitarias u otras con una gran discapacidad intelectual.

► **Causa.** Se desconoce el proceso que causa la trisomía. Se sabe que la edad de la madre es determinante (el riesgo se multiplica a partir de los 35 años). Pero también hay una relación con la edad del padre, con el número de embarazos previos y hay un mayor riesgo si hay antecedentes familiares.

viduos idénticos en todo el genoma excepto por el número de cromosomas 21. Esta es la clase de investigación que uno no puede programar, sino que se tiene que limitar a aprovechar. "Es un caso rarísimo", admite David Gonzá-

Sin tratamiento a la vista

Los afectados por la trisomía reciben refuerzos educativos y cuidados generales

EMILIO DE BENITO, Madrid

El estado actual de la ciencia no permite ni pensar en una cura a medio plazo de la trisomía del cromosoma 21 (el síndrome de Down). "Sería ciencia ficción", afirma tajante Fernando Moldenhauer, especialista en adultos con esta patología del hospital de La Princesa (Madrid). Hay cosas que, obviamente, se pueden hacer (antibióticos si falla el sistema inmunitario, cirugía para los soplos cardíacos congénitos), pero en una época en que a lo más que se ha llegado es a

inocular un gen —es la terapia génica, todavía dando sus primeros pasos—, la idea de eliminar un cromosoma entero en los billones de células que tiene un cuerpo humano es un sueño. Solo en julio del año pasado un artículo publicado en *Nature* describía cómo investigadores de Massachusetts habían conseguido inactivar uno de los cromosomas 21 de una célula madre obtenida de una persona con síndrome de Down. Pero la posibilidad de hacer lo mismo en un ser humano completo es, cuando menos, remota.

De hecho, las asociaciones de afectados no cuentan con médicos *downólogos* especialmente dedicados. Si tienen pedagogos, psicólogos, logopedas, fisioterapeutas... Son los profesionales que se encargan de la estimulación precoz —algo clave en los niños— y en ayudar a normalizar lo más posible la vida de los afectados, favoreciendo la autonomía en las tareas cotidianas y el aprendizaje.

Esto no quiere decir que no se trabaje para buscar remedios. La base de las investigaciones que se están llevando a cabo

es intentar ajustar el desequilibrio producido por la copia extra de un cromosoma. Este, con sus 500 genes, es como un libro de instrucciones para producir proteínas. Al haber más ejemplares de lo normal, la maquinaria se satura.

Moldenhauer participa en uno de estos trabajos, destinado a regular un receptor de transmisores neuronales, el Gabra 5 (de ácido gamma-amino-butírico). "La idea es buscar cuáles son los genes que más se expresan [actúan], los que causan malformaciones del sis-

tema nervioso central", explica Moldenhauer.

El y otro grupo, el de Mara Dierssen, del Centro de Regulación Genómica de Barcelona, están trabajando en otra posible diana: el gen *Dyrk1A*. "Este participa en procesos neuronales, como la proliferación o diferenciación, lo que afecta a las conexiones, al sistema de árboles dendríticos", explica Dierssen. "Lo que intentamos es normalizar ese gen, algo que en modelos animales se ha visto que funciona".

De hecho, Dierssen está "muy contenta" con el artículo de *Nature* que explica que los cambios genéticos en las personas con síndrome de Down no están solo en el cromosoma 21, ya que su gen diana es uno de los que los autores del trabajo mencionan. "Podría explicar por qué esta te-

lez, el investigador del Centro de Regulación Genómica (CRG) de la Universidad Pompeu Fabra que ha contribuido al trabajo. "Normalmente la trisomía ocurre ya en el cigoto (la célula que resulta de la fusión del óvulo y el espermatozoide); en este caso el embrión ya había empezado a dividirse, y la trisomía solo se produjo después de la gemelación (la partición del embrión en dos mitades, cada una de las cuales da lugar a un individuo completo), y solo en uno de los dos gemelos". Es un suceso realmente improbable que los científicos no dudaran en aprovechar para arrojar luz sobre el síndrome de Down.

El cromosoma 21 es bastante pequeño; solo contiene unos 500 de los 20.000 genes humanos (más otros 500 de los llamados

Toda la geometría del núcleo celular se ve afectada por el trastorno

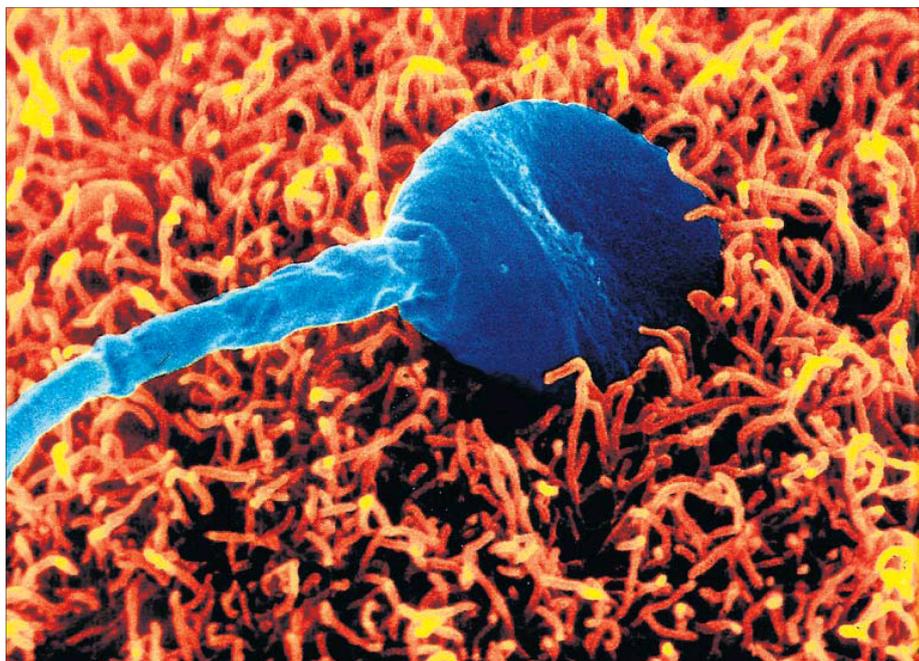
El estudio se ha podido hacer gracias a una enorme casualidad

genes no codificantes, que no *significan* proteínas). Como algunos de estos genes son *factores de transcripción*, o genes que regulan a otros genes, y como suelen ser sensibles a dosis, ya cabía esperar que la trisomía 21 tuviera ciertos efectos sobre la actividad de los genes en otros cromosomas. Pero los efectos observados han ido mucho más allá, con grandes regiones o *dominios* cromosómicos afectados de una forma global, que afecta a la geometría de todo el núcleo celular.

Que en vez de tratar con solo 500 genes haya que hacerlo con todo el genoma y sus dominios topológicos parece una mala noticia. ¿Lo es? "Solo en parte", responde González, "porque es cierto que ha habido mucha investigación sobre los genes del cromosoma 21, pero también que sus funciones no explican ni mucho menos todos los síntomas del síndrome de Down". Los nuevos resultados conducen a los dominios genómicos que sí los explican.

rapia funciona tan bien". Ambos trabajos están en fase II, lo que es señal de que han funcionado en modelos animales y no es tóxico para personas.

Ante esta situación, solo queda una vía, dice Moldenhauer: la prevención. Pero esta pasa por diagnosticar la anomalía en estado fetal (bien por la tradicional amniocentesis, bien por técnicas más modernas de análisis de sangre de la madre), y abortar. Y esto no es una opción que todas las madres aceptan. De hecho, indica Moldenhauer, pese a lo que se sabe al respecto, el número de nacimientos de niños con Down no baja, según varios estudios. La posibilidad de interrumpir el embarazo se compensa porque las mujeres se quedan embarazadas a mayor edad, con lo que el balance es neutro.



Un espermatozoide humano intenta fecundar un óvulo. / DAVID PHILLIPS (PHOTO RESEARCHERS)

La vida empieza con Juno e Izumo

Los investigadores describen por primera vez cómo el óvulo abre paso al espermatozoide y consigue la fecundación ● La clave está en dos proteínas

JAIME PRATS
Valencia

El mecanismo inicial por el que un óvulo reconoce a un espermatozoide y le despeja el camino de entrada para ser fecundado dando lugar al estallido en cadena de reacciones bioquímicas que desemboca en la formación de una nueva vida (primero un cigoto, luego un embrión, más tarde un feto) ha dejado de ser un misterio para los investigadores.

Científicos del Wellcome Trust Sanger Institute describen por vez primera en *Nature* cómo el hasta ahora desconocido receptor Juno, que han encontrado en la superficie del óvulo, identifica a su ligando en la capa exterior del espermatozoide (la proteína Izumo). Lo hace bajo un sistema de llave y cerradura en el que, cuando se encuentran ligando y receptor, el óvulo abre la puerta de entrada al espermatozoide, lo que desemboca en la fusión de ambos a la vez que se cierra el paso a nuevos gametos masculinos (y posibles lesiones cromosómicas).

Este procedimiento de comunicación intercelular se ha observado en ratones, pero el hecho de que tanto Juno como Izumo se hallen en los gametos humanos permite pensar en futuras aplicaciones tanto en tratamientos de infertilidad como en nuevos métodos anticonceptivos.

El enigma de lo que sucedía en el primer instante del encuentro entre un espermatozoide y un óvulo era, en realidad, una incógnita a medias. Al menos,

desde el año 2005. Entonces, un grupo de investigadores japoneses identificaron el ligando en los espermatozoides (la llave) y denominaron a esta proteína Izumo por el santuario sintoísta japonés del mismo nombre vinculado al matrimonio.

Entonces comenzó la búsqueda del receptor. Una compleja tarea que nueve años después ha concluido con el hallazgo de Juno, la cerradura molecular de la superficie del óvulo que permite el acceso del espermatozoide. Se trata del receptor de folato 4 (Folr4), y que, en este caso, ha sido bautizado como Juno en honor a diosa romana de la maternidad.

La búsqueda no fue una tarea sencilla. Para dar con Juno, los investigadores diseñaron una versión artificial de la proteína Izumo que usaron para emparejarla con moléculas candidatas de la superficie del óvulo. De esta forma, advirtieron que Juno interactuaba con la copia de Izumo en la fase inicial de la fertilización. Una vez identificado el objetivo, había que confirmarlo. El paso siguiente fue desarrollar ratones modificados a los que eliminaron la proteína Juno de los óvulos. Comprobaron que estos roedores de laboratorio eran infértiles y que no tenían capacidad de fundirse con los espermatozoides, por lo que advirtieron que se trata de una proteína esencial en la fecundación entre mamíferos. El mismo resultado obtuvieron cuando, a la inversa, anulaban la presencia de Izumo en los gametos masculinos.

"Hemos resuelto uno de los

misterios que permanecía durante más tiempo oculto en la biología al identificar las moléculas del óvulo y el espermatozoide que deben asociarse en el momento en el que somos concebidos", apunta Gavin Wright, del Sanger Institute y autor principal del trabajo.

"Es un trabajo realmente bueno que nos muestra un mecanismo biológico desconocido, de elevada calidad y que aporta numerosas pruebas", sostiene Carlos

Un mecanismo de llave y cerradura permite la fusión de gametos

"Es un trabajo realmente bueno", dice el investigador Carlos Simón

Simón, catedrático de ginecología de la Universidad de Valencia y responsable de investigación del Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI). "De momento es verdad que se ha demostrado solo en ratones, y el hecho de que las dos moléculas estén en los gametos humanos no implica que funcione igual", añade. "Habrá que ver si el procedimiento descrito es tan relevante en humanos, yo voy a tratar de reproducirlo en cuanto pueda", comenta.

Además, Simón destaca las posibles aplicaciones que puede tener en el conocimiento de la infertilidad. "En los tratamientos de reproducción tenemos un 15% de casos fallidos en los que el espermatozoide no fecunda al óvulo; este trabajo podría explicarlos". Si el mecanismo descrito es trasladable a las personas, también podría emplearse para nuevos abordajes en la contracepción: "Se podrían diseñar antígenos para bloquear los receptores ováricos (Juno) e impedir así que los espermatozoides se abran paso y fecunden el game-to femenino".

José Antonio Castilla, secretario general de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF), es menos entusiasta. "No tenemos tan claro que la entrada del espermatozoide en el óvulo dependa solo de un receptor", comenta el ginecólogo. Además, apunta que el hallazgo quizás sirva para conocer la causa que está detrás de algunos casos de infertilidad, pero detalla que ya existen herramientas para salvar la falta de comunicación entre espermatozoide y óvulo. El secretario general de la SEF relata que en buena parte de los tratamientos con fecundación in vitro se recurre a la microinyección espermática para fecundar al óvulo. Esta técnica consiste en introducir el espermatozoide en el óvulo con una inyección. Ni llave ni cerradura: una patada en la puerta del óvulo para forzar de forma expeditiva en el laboratorio la unión entre Juno e Izumo y su falta de entendimiento.