

Causas de la disfunción cognitiva en el síndrome de Down

Actualización, octubre 2011

Prof. Jesús Flórez

Introducción

Los genes son el motor del desarrollo de los organismos; su conjunto conforma el instrumento que permite que un organismo se constituya y se organice como miembro de una determinada especie. Los genes actúan de forma estrictamente organizada, como un todo armónico. Cuando su estructura o su número se desorganizan por exceso o por defecto, aparece un desequilibrio en su acción que se traduce en trastornos objetivos manifestados en los órganos cuyo desarrollo y función tutelan. La triplicación del cromosoma 21 humano, que caracteriza al síndrome de Down, significa que los ~300 genes ubicados en dicho cromosoma poseen tres copias en lugar de dos. Actúan en exceso, se sobreexpresan y rompen el equilibrio del conjunto. En consecuencia, surge la perturbación en su organización que se manifestará en la aparición de problemas en el desarrollo de una serie de órganos y en el modo en que éstos se organizan y funcionan.

El órgano más constantemente alterado en el síndrome de Down es el cerebro. El daño, en primer lugar, va a afectar a su desarrollo desde las primeras fases de la vida; y en segundo lugar, va a persistir y condicionar su evolución a lo largo de la vida. Las consecuencias van a abarcar a las diversas funciones del cerebro: sensoriales, motóricas, cognitivas y conductuales. Pero lo harán con una enorme variabilidad en: a) el modo en que se expresen en cada individuo, y b) la intensidad de su expresión. Es decir, en una determinada persona con síndrome de Down puede haber predominio de la alteración cognitiva (discapacidad intelectual) sobre la sensorial; y dos personas con síndrome de Down pueden mostrar alteraciones cognitivas de intensidad muy diferente.

Junto a las alteraciones en el desarrollo del cerebro, aparecen a lo largo la edad adulta otras de carácter degenerativo que se manifiestan en forma de cambios neuropatológicos que recuerdan las lesiones de la enfermedad de Alzheimer, si bien sólo una parte de las personas con síndrome de Down desarrollará la demencia característica de esta enfermedad.

En el último decenio hemos sido testigos de avances fundamentales en el conocimiento de las alteraciones cerebrales en el síndrome de Down, tanto en lo que concierne al desarrollo del cerebro en sus primeras etapas que tanto han de condicionar el aprendizaje y la cognición, como en lo que concierne a su evolución durante la adultez. Buena parte de estos avances se deben a la aparición de modelos animales (de ratón) del síndrome de Down, que han permitido analizar en profundidad las características más elementales, imposibles de evaluar en el ser humano. A ello se añade la multiplicación de estudios psicométricos y conductuales que han tratado de definir con mayor exactitud la naturaleza de la disfunción cognitiva y conductual.

La revisión que a continuación se expone es una puesta al día y actualización de las principales investigaciones neurobiológicas realizadas durante los últimos años en el síndrome de Down, en los campos de la formación del cerebro –neurogénesis, diferenciación neuronal, formación de circuitos y redes neuronales, transmisión sináptica– y de los cambios degenerativos que acontecen a lo largo de la vida. La revisión fundamentalmente se basa en un artículo recientemente publicado, del que hemos seleccionado, traducido y ordenado para Canal Down21 amplios apartados. El artículo original es: **A. Contestabile, F. Benfenati, L. Gasparini. Communication breaks-Down: From neurodevelopment defects to cognitive disabilities in Down syndrome. *Progress in Neurobiology* 91: 1-22, 2010.**

Parte I. Durante el desarrollo

Las anomalías de carácter cognitivo en el síndrome de Down

La discapacidad intelectual es el rasgo más sobresaliente del síndrome de Down. El coeficiente de inteligencia (CI) de las personas con síndrome está entre 30 y 70 con una media de 50 (Vicari, 2004; Vicari et al., 2000; 2005). Los diversos dominios de la cognición se encuentran afectados de forma diferente por el síndrome. En los niños y adultos con síndrome de Down algunos dominios (p. ej., el vocabulario y las habilidades adaptativas) se desarrollan a mayor velocidad que otros (p. ej., la memoria y la función ejecutiva). Sin embargo, la velocidad de aprendizaje en su conjunto es menor que en el resto de la población y como consecuencia, el coeficiente intelectual declina con la edad (Nadel, 2003; Pennington et al., 2003). Las discapacidades cognitivas del síndrome de Down son notablemente manifiestas ante tareas que demandan mucho. Por ejemplo, los niños con síndrome de Down son comparativamente mejores en tareas visoespaciales que en tareas de memoria operativa visual ya que éstas exigen mayores niveles de procesamiento. Pero conforme aumenten las exigencias de procesamiento, los niños con síndrome de Down también mostrarán dificultades en la memoria operativa visoespacial (Lanfranchi et al., 2004; Visu-Petra et al., 2007).

Lenguaje, aprendizaje y memoria parecen estar afectados de manera significativa en el síndrome de Down (Carlesimo et al., 1997; Clark y Wilson, 2003; Laws, 2002; Nadel, 1999; Tager-Flusberg, 1999). Aunque la conducta pre-lenguaje como es el blableo parece normal en bebés con síndrome de Down (Oller y Siebert, 1988; Steffens et al., 1992; Thordadottir et al., 2002), están bien comprobados los graves déficit de lenguaje relacionados con los aspectos fonológicos y sintácticos del habla en los niños con síndrome de Down. Específicamente, la articulación (Fowler et al., 1994; Hulme y MacKenzie, 1992), la fonología (Rondal, 1993), la imitación vocal (Dunst, 1990), la longitud media de los enunciados y la sintaxis expresiva (Fowler et al., 1994; Hulme y MacKenzie, 1992) se encuentran por debajo de los niveles de los demás niños de su misma edad. La memoria explícita verbal a corto plazo y la memoria operacional verbal se encuentran también alteradas en los niños con síndrome de Down (Hulme y MacKenzie, 1992; Lanfranchi et al., 2004) y contribuyen posiblemente a su déficit de lenguaje.

Los déficit en el aprendizaje de los niños con síndrome de Down implican tanto a la memoria a corto plazo como a la de largo plazo (Brown et al., 2003; Carlesimo et al., 1997; Clark y Wilson, 2003; Rast y Meltzoff, 1995; Vicari et al., 2000, 2005). Los niños con síndrome de Down funcionan claramente peor que los demás niños en tareas de memoria explícita (Carlesimo et al., 1997; Vicari et al., 2000). Sin embargo, muestran una capacidad normal de aprendizaje en tareas que requieren un procesamiento de memoria implícita (Vicari et al., 2000), lo que indica que hay una disociación funcional entre la memoria implícita y la explícita. Esto concuerda con la diferencia que existe en los mecanismos de procesamiento de ambos tipos de memoria. De hecho, la memoria implícita está mantenida por procesos sustancialmente automáticos que exigen escasa atención, mientras que la explícita tiene que ver con el aprendizaje consciente intencional y requiere codificación de la información, estrategias de recuperación y alto grado de atención. De forma constante se ha demostrado que en el síndrome de Down existe pobre codificación de la información, alteraciones en su capacidad de recuperación o evocación (Carlesimo et al., 1997), y déficit de atención (Brown et al., 1993; Clark y Wilson, 2003; Krinsky-McHale et al., 2008), lo que explica el trastorno selectivo de la memoria explícita en bebés y en niños. E igualmente, se comprueba que las tareas que requieren un alto grado de procesamiento de la información exacerbaban los déficit de la memoria operativa verbal y desenmascaran las habilidades visoespaciales defectuosas en niños y adultos con síndrome de Down (Lanfranchi et al., 2004; Rowe et al., 2006; Visu-Petra et al., 2007).

Tanto las funciones que dependen del hipocampo como las relacionadas con la corteza prefrontal aparecen defectuosas en las personas con síndrome de Down. Los niños preescolares funcionan peor en la tarea de recuerdo diferido del aprendizaje de un lugar, lo que indica un trastorno de la memoria espacial a largo plazo (Pennington et al., 2003). También se

ha comprobado en adolescentes (Carlesimo et al., 1997) y en adultos con síndrome de Down (Caltagirone et al., 1990; Ellis et al., 1989) un trastorno de la memoria explícita verbal y no verbal a largo plazo. Inicialmente se describió una disfunción específica del hipocampo con una relativa conservación de la memoria de referencia mediada por la corteza prefrontal, en un grupo de niños y adolescentes sometidos a una serie de tareas que dependían de las funciones prefrontal e hipocámpica (Pennington et al., 2003). Sin embargo, estudios posteriores destacaron sustanciales déficits también en tareas prefrontales. Por ejemplo, en un grupo de 26 sujetos con síndrome de Down de edades entre 23 y 40 años, Rowe et al. (2006) describieron dificultad en habilidades para cambiar de juego, en la capacidad de razonamiento no verbal, en la atención y memoria verbal a corto plazo, lo que indica la existencia de déficit específico en el sistema de control "ejecutivo". Esto concuerda con las observaciones de que el trastorno cognitivo en el síndrome de Down está afectado de forma diferenciada según el grado de control requerido. La capacidad de memoria visoespacial a corto plazo está relativamente conservada en el síndrome de Down para tareas de control bajo, o cuando los componentes visual y espacial son probados de manera separada (Lanfranchi et al., 2004; Visu-Petra et al., 2007), Pero en tareas de reconocimiento, cuando aumenta la carga de memoria o cuando se combinan las demandas visual y espacial, entonces se ve la alteración en la ejecución de las tareas en los niños con síndrome de Down, en comparación con los demás niños (Lanfranchi et al., 2004; Visu-Petra et al., 2007).

Correlaciones neuroanatómicas en el trastorno cognitivo en el síndrome de Down

Varios estudios se han concentrado en esclarecer las correlaciones neuroanatómicas que explican el trastorno cognitivo propio del síndrome de Down. Son muchos los datos que demuestran que el volumen del cerebro del síndrome de Down está reducido. En efecto, los cerebros de los adultos con síndrome de Down son siempre más pequeños (reducción >20%) que los del resto de la población, incluso cuando se corrige la medida en función del menor tamaño corporal propio del síndrome (Kemper, 1991). Estas diferencias aparecen ya durante la gestación y aumentan en la vida postnatal. De hecho, los datos ecográficos y el análisis de los órganos en autopsia han revelado que la reducción del tamaño cerebral aparece ya en los fetos con síndrome de Down de 4-5 meses (Guilhard-Costa et al., 2006; Winter et al., 2000) y avanza durante los tres últimos meses de la gestación (Engidawork y Lubec, 2003; Golden y Hyman, 1994; Schmidt-Sidor et al., 1990; Wisniewski y Kida, 1994). De forma constante, los estudios neurorradiológicos con imágenes de resonancia magnética (MRI) han demostrado que una reducción del 17% del volumen cerebral persiste postnatalmente en las personas con síndrome de Down de 10-20 años (Jernigan et al., 1993; Pinter et al., 2001b).

Se han descrito también alteraciones morfológicas en regiones cerebrales concretas de las personas con síndrome de Down a diversas edades (Wisniewski, 1990; Wisniewski y Kida, 1994; Wisniewski et al., 1984, 1986; Wisniewski y Schmidt-Sidor, 1989). Diversos autores describieron la disminución de los tamaños del lóbulo frontal, tronco cerebral y cerebelo en muestras de autopsia de cerebros de niños con síndrome de Down (Blackwood y Corsellis, 1976; Colo, 1972; Crome et al., 1966; Wisniewski, 1990; Wisniewski et al., 1984). Los estudios de MRI también demostraron una reducción selectiva del hipocampo y del lóbulo temporal en niños y jóvenes con síndrome de Down (Jernigan et al., 1993; Kates et al., 2002; Pinter et al., 1991a, b). Los hallazgos neurorradiológicos y neuropatológicos en cerebros de adultos con síndrome de Down certificaron aún más el menor volumen de varias áreas, como son el hipocampo, las cortezas entorrina, frontal, prefrontal y temporal, la amígdala, el cerebelo y algunos núcleos del tronco cerebral (p. ej., el locus coeruleus) y cuerpos mamilares del hipotálamo (Aylward et al., 1997, 1999; Kesslak et al., 1994; Pine et al., 1997; Raz et al., 1995; Silvester, 1987; Teipel et al., 2003b, 2004). Se ha sugerido que estas anomalías morfológicas se originan en una generación reducida de nuevas neuronas durante el desarrollo, a lo que se suma la posterior atrofia durante la vida adulta. Ciertamente, el número de neuronas en el hipocampo, giro hipocámpico y neocortex está reducido en los fetos con síndrome de Down (Guidi et al., 2008; Larsen et al., 2008) y en la corteza de los niños con síndrome de Down (Wisniewski, 1990). Además, durante el envejecimiento, la atrofia del cerebro se superpone sobre las anomalías preexistentes del desarrollo (Teipel y Hampel, 2006). Ciertamente, los estudios de MRI han mostrado atrofia del lóbulo temporal medio, que incluye el hipocampo, la amígdala (Kesslak et al., 1994; Krasuski et al., 2002) y áreas neocorticales como son el cuerpo

calloso, las cortezas parietal, frontal y occipital en pacientes ancianos con síndrome de Down no dementes (Teipel et al., 2003b, 2004), lo cual es coherente con las etapas prodrómicas de la patología tipo-Alzheimer (Kesslak et al., 1994; Krasuski et al., 2002; Teipel et al., 2003a; Teipel y Hampel, 2006).

El hecho de que aparezcan tempranamente anomalías neuroanatómicas apunta a una alteración del neurodesarrollo como determinante principal de la discapacidad intelectual en el síndrome de Down. Se ha propuesto que la presencia aberrante de copias de un cromosoma podría alterar la duración del ciclo celular mitótico durante el desarrollo (Mittwoch, 1971). En consecuencia, se ha propuesto la hipótesis de que, en el síndrome de Down, la copia extra del cromosoma 21 afecta el ciclo celular de las células precursoras de las neuronas durante el desarrollo. Ciertamente, la proliferación neurogénica de células se encuentra alterada ya en fetos con síndrome de Down de 17-21 semanas de gestación, como se demuestra por la reducción significativa en el número de células en división en el giro dentado (GD: -65%) y matriz germinal ventricular (-32%) (Contestabile et al., 2007). El análisis de las proteínas expresadas a lo largo de varias etapas del ciclo celular reveló que la fase G₂ se encuentra prolongada en el síndrome de Down, lo que posiblemente explique la reducción en la velocidad de proliferación que aparece durante el desarrollo (Contestabile et al., 2007). Posteriores estudios demostraron además que también se encuentra disminuido el número de neuronas diferenciadas en el cerebro en desarrollo con síndrome de Down, mientras que no se afectan prácticamente los astrocitos (Guidi et al., 2008). Los estudios *in vitro* también han indicado la existencia de neurogénesis imperfecta en el síndrome de Down, demostrando que los precursores neuronales aislados de cerebros fetales con síndrome de Down y cultivados como neuroesferas originan menores números de neuronas cuando se diferencian (Bahn et al., 2002; Esposito et al., 2008). Por último, se ha observado un aumento de la apoptosis en el hipocampo de fetos con síndrome de Down, lo que indica que hay una concurrencia en la hipocelularidad de los cerebros en el síndrome de Down: tanto por parte de la muerte celular programada como de la neurogénesis (Guidi et al., 2008).

A nivel celular, los mecanismos degenerativos y los mecanismos del neurodesarrollo se conjugan para alterar los compartimentos neuronales, como son las dendritas. Las dendritas representan las principales estructuras receptoras de las neuronas y las espinas dendríticas acogen la mayoría de las sinapsis neuronales (Kasai et al., 2003; Newpher y Ehlers, 2009; Sorra y Harris, 2000). El desarrollo anormal de las estructuras dendríticas es una marca clave de muchas formas de discapacidad intelectual incluido el síndrome de Down (Benavides-Piccione et al., 2004; Best et al., 2006). De hecho, la longitud y las ramificaciones de las dendritas y la densidad de espinas se encuentran reducidas en el hipocampo y en la corteza cerebral del síndrome de Down (Becker et al., 1986; Ferrer y Gullotta, 1990; Schulz y Scholz, 1992; Suetsugu y Mehraein, 1980; Takashima et al., 1981, 1989, 1994). Estas anomalías dendríticas se van adquiriendo progresivamente durante el desarrollo. Ciertamente, la ramificación dendrítica normal e incluso aumentada en fetos y recién nacidos contrasta con imágenes de cambios degenerativos observados en niños mayores con síndrome de Down. De hecho, la morfología neuronal y la densidad de espinas son comparables en la corteza visual del síndrome de Down y de fetos euploides (Takashima et al., 1981). La arborización dendrítica de las neuronas piramidales de la capa III en la corteza prefrontal es también similar entre fetos y bebés con síndrome de Down y euploides hasta los 2,5 meses de edad (Vuksic et al., 2002). En cambio, la ramificación y la longitud total de dendritas apicales y basales están por encima de lo normal en la corteza visual de niños con síndrome de Down de 4-6 meses, pero caen de manera constante por debajo de los niveles normales en los niños con SD mayores de 2 años (Becker et al., 1986). Igualmente se ha descrito descenso del conteo de espinas y de la longitud de dendritas basales en neuronas corticales visuales de recién nacidos y bebés mayores de 4 meses (Takashima et al., 1981). Además, se han observado anomalías morfológicas de espinas dendríticas en la corteza motora de un niño de 19 meses con síndrome de Down, en el que las neuronas piramidales poseían espinas inusualmente largas entremezcladas con espinas muy cortas (Marin-Padilla, 1976). La atrofia dendrítica que se ve en la niñez progresa durante la adultez, en donde se aprecia marcada reducción de la ramificación y longitud de las dendritas y de la densidad de espinas de los adultos mayores (Takashima et al., 1989). Por supuesto, en los sujetos normales la arborización dendrítica cortical y el número de espinas se eleva desde el nacimiento hasta los 15 años de edad y a

partir de los 20 comienza a disminuir lentamente (Takashima et al., 1989). En cambio, la arborización dendrítica y las espinas aumentan sólo pobremente en los niños con síndrome de Down y rápidamente degeneran en los adultos (Takashima et al., 1994). De forma constante, los niveles de drebrina, una proteína implicada en la regulación de la morfología de las espinas y en la plasticidad sináptica, se encuentran disminuidos en la corteza frontal y temporal de los pacientes con síndrome de Down (Shim y Lubec, 2001).

A la vista del papel de las espinas dendríticas como estructuras esenciales para la conectividad y plasticidad de los circuitos sinápticos (Kasai et al., 2003; Sorra y Harris, 2000), resulta lógico postular que las alteraciones en estos microcompartimentos neuronales puedan impactar sobre la actividad de las redes neuronales. En consecuencia, se han hallado alteraciones neuroquímicas de varios sistemas neuronales identificados por su transmisor en el cerebro del síndrome de Down. Además de los déficit en los sistemas colinérgicos (observados especialmente durante las etapas neurodegenerativas del envejecimiento del cerebro), se han hallado niveles reducidos de neurotransmisores importantes para el desarrollo cerebral como es el caso del ácido γ -aminobutírico (GABA, el principal neurotransmisor excitador durante la vida embrionaria), la taurina, la serotonina y la dopamina (Whittle et al., 2007). También se ha encontrado en diversas áreas del cerebro de adultos con síndrome de Down reducción en los niveles de neurotransmisores excitadores, monoaminas, histamina y 5-hidroxitriptamina, así como disminución en la actividad de la enzima sintetizadora de histamina, la histidin descarboxilasa (Godridge et al., 1987; Risser et al., 1997; Schneider et al., 1997; Wisniewski y Bobinski, 1991; Yates et al., 1986), lo que sugiere la existencia de profundas alteraciones en la actividad de las redes neuronales en el síndrome de Down.

En conjunto, datos convincentes indican que, en la mayoría de los casos, las alteraciones neuroanatómicas y neuroquímicas asociadas al síndrome de Down pueden remontarse a las etapas tempranas del desarrollo, y progresan después gradualmente durante el envejecimiento. Sin embargo, sigue sin comprenderse bien la relación que pueda existir entre estas modificaciones y los trastornos cognitivos en el síndrome de Down. Un paso adelante para conseguir penetrar en este punto crucial ha venido de la mano de la reciente creación de modelos de ratón trisómico: Ts16, Ts65Dn, Ts1Cje, Ts2Cje, Ms1Ts65, Ts1Rhr, Tc1. Ellos son el instrumento para investigar los mecanismos patológicos que subyacen el síndrome de Down, así como para probar posibles abordajes terapéuticos.

De hecho, los datos de que disponemos en la actualidad sobre los defectos hallados en las funciones cognitivas y en las alteraciones neuroanatómicas en diferentes modelos de ratón para el síndrome de Down muestran un alto grado de correlación con los hallazgos en las personas con síndrome de Down. Lo que confirma la utilidad de los modelos para clarificar los mecanismos patológicos del síndrome humano.

Problemas sinápticos y trastorno cognitivo en el síndrome de Down

Como ya se ha indicado previamente, los defectos en las funciones relacionadas con el hipocampo están en la base de varias de las dificultades cognitivas en las personas con síndrome de Down (Pennington et al., 2003) y en los modelos murinos de síndrome de Down. El sistema hipocámpico es fundamental para el aprendizaje y la memoria y es el sitio en el que se establecen las diferentes formas de plasticidad sináptica a largo plazo, las cuales son cruciales para la formación de la memoria, su consolidación, su almacenamiento, su recuperación y su reconsolidación. En este contexto, las alteraciones morfológicas que se han encontrado en las espinas dendríticas del hipocampo de modelos animales indican que puedan existir posibles modificaciones en las propiedades fisiológicas de las sinapsis. Efectivamente, existen defectos en la plasticidad sináptica en el hipocampo de modelos murinos del síndrome de Down. Se ha observado disminución de la potenciación a largo plazo (LTP) y aumento de la depresión a largo plazo (LTD) en la región CA1, medidas en rebanadas de hipocampo obtenidas de ratones Ts65Dn (Siarey et al., 1997; 1999) Estas alteraciones surgen como consecuencia de modificaciones en los mecanismos de inducción y mantenimiento de la LTP, y ocurre tanto en ratones TS65Dn jóvenes (2 meses) como viejos (9 meses). Además, se ha descrito un marcado fallo en la inducción de LTP en el giro dentado de ratones Ts65Dn y

Ts1Cje (Belichenko et al., 2007; Fernández et al., 2007; Kleschevnikov et al., 2004). Vale la pena advertir que las alteraciones de la plasticidad sináptica en las diversas regiones del hipocampo se ven influidas de manera diferente por el contenido génico de los genes triplicados. Esto se ha demostrado por los resultados variables que se observan según el modelo de ratón (en definitiva, según la carga de genes triplicados que el modelo contenga).

Se ha atribuido este fallo en la inducción de LTP a una menor activación de los receptores glutamato NMDA (Belichenko et al., 2007; Kleschevnikov et al., 2004). Lo más interesante es que este fallo de la LTP en el giro dentado y en la región CA1 del hipocampo trisómico puede ser corregido mediante la aplicación de un antagonista del receptor GABA_A, la picrotoxina, lo que sugiere que el exceso de acción inhibitoria GABAérgica restringe la activación sináptica mediada por los receptores NMDA y eso es lo que provoca el fallo de la LTP (Belichenko et al., 2007; Costa y Grybko, 2005; Kleschevnikov et al., 2004). En consecuencia, se ha propuesto que la alteración de la plasticidad sináptica del hipocampo en los ratones modelo de síndrome de Down proviene del desequilibrio entre la neurotransmisión excitadora e inhibitoria (Belichenko et al., 2007; Hanson et al., 2007; Kleschevnikov et al., 2004).

También se han detectado alteraciones en las influencias excitadoras e inhibitorias que llegan a la región CA3 del hipocampo, así como en su conectividad intrínseca, en el ratón Ts65Dn (Hanson et al., 2007). Se ha visto un desequilibrio entre las influencias extrínsecas y la red interna de autoasociación, lo que dificulta la capacidad de la red de CA3 para discriminar entre diversas representaciones y realizar una correcta separación de patrones. Esta anomalía en la asociación de conexiones repercute en el debilitamiento de la separación de patrones y en la disminución de la capacidad de memoria (Bennett et al., 1994). Lo notable es que este concepto es coherente con lo que sucede en las personas con síndrome de Down, que muestran una deficiencia en el aprendizaje de patrones viso-objetos (Vicari et al., 2005) y una alteración en la memoria verbal debida a las limitaciones de la capacidad de memoria (Nichols et al., 2004; Purser y Jarrold, 2005).

La plasticidad sináptica y la conectividad interneuronal son los correlatos neurobiológicos de los procesos cognitivos de aprendizaje y memoria (Benfenati, 2007). Se piensa de forma generalizada que la anomalía de la anatomía sináptica y las modificaciones de los circuitos representan las bases neurofisiológicas del trastorno cognitivo en el síndrome de Down. Esta opinión se ve apoyada por la demostración de que hay una fuerte correlación entre los déficits de la LTP que se demuestran *in vitro* e *in vivo* y la alteración del funcionamiento cognitivo en las tareas cognitivas que dependen del hipocampo (Belichenko et al., 2007; Morice et al., 2008; O'Doherty et al., 2005). Sin duda, la reducción de la LTP en la fascia dentada del hipocampo guarda relación con la pobre ejecución en la tarea de reconocimiento de objetos nuevos y en el laberinto en T que realizan los ratones Ts65Dn y Ts1Cje (Belichenko et al., 2007). Además, estudios en ratones Tc1 vivos han demostrado que la reducción de la plasticidad sináptica ocurre *in vivo* y se relaciona con el nivel de ejecución en los tests de conducta (Morice et al., 2008; O'Doherty et al., 2005). De hecho, la disminución de la LTP en el giro dentado de ratones Tc1 anestesiados de 4-8 meses de edad, va en paralelo con los déficits en la tarea de reconocimiento de objetos nuevos (O'Doherty et al., 2005), y se correlaciona con la alteración de la memoria operativa espacial y el reconocimiento a corto plazo observados en los ratones Tc1 (Morice et al., 2008).

En conclusión, los resultados coherentes y constantes indican que las anomalías morfológicas y funcionales de las sinapsis excitadoras e inhibitorias alteran profundamente la plasticidad sináptica del hipocampo y la conectividad de las redes neuronales, lo que probablemente conduce a la alteración cognitiva que se aprecia en los ratones trisómicos que son modelo del síndrome de Down. Debido a la temprana aparición en la vida, se piensa de manera generalizada que estas alteraciones pueden ser originadas a partir de las anomalías de los procesos propios del neurodesarrollo fundamental, como es la neurogénesis. Esto se analiza en la sección siguiente.

Anomalías de la neurogénesis y del neurodesarrollo en el síndrome de Down

Los datos que se van obteniendo indican que el trastorno de la proliferación celular durante el desarrollo es el principal determinante de la reducción del volumen cerebral y de la discapacidad intelectual en el síndrome de Down (Contestabile et al., 2007; Guidi et al., 2008). Esta hipótesis surgió inicialmente a partir de las observaciones que mostraron la reducción del tamaño del telencéfalo y el retraso en la expansión de la capa cortical en los ratones Ts16 (Haydar et al., 1996). Aparentemente, este fenotipo se debe a la disminución en el número de células fundadoras neocorticales, a un ligero alargamiento de su ciclo celular, a una disminución en la proporción de células que proliferan activamente, y a un aumento de la eliminación celular por apoptosis (Haydar et al., 2000). Utilizando marcaje con BrdU para determinar la fecha de nacimiento de las neuronas en la corteza somatosensorial de ratones Ts16, se ha demostrado que la normal secuencia temporal de generación de células en la placa y subplaca corticales está profundamente alterada, originando de ese modo una estratificación inadecuada de las neuronas corticales del recién nacido (Cheng et al., 2004). También se han hallado defectos en la neurogénesis cortical de los ratones Ts65Dn, en donde la reducción de la proliferación de los precursores neuronales provoca la hipocelularidad neonatal del cortex y el retraso en la sinaptogénesis (Chakrabarti et al., 2007). Similares trastornos de la neurogénesis cortical embrionaria se han observado también en los ratones Ts2Cje y Ts1Cje (Ishihara et al., 2009b).

La neurogénesis de las neuronas hipocámpicas se encuentra igualmente alterada en los ratones trisómicos tanto durante el desarrollo embrionario como durante la vida adulta. Durante la neurogénesis embrionaria, el ciclo celular de los precursores neuronales de la región CA3 está significativamente prolongado en los ratones Ts65Dn, lo que termina por provocar un retraso en la neurogénesis (Chakrabarti et al., 2007). El número de neuronas granulares del giro dentado se encuentra reducido en los ratones Ts65Dn durante la vida postnatal (Insausti et al., 1998; Lorenzi y Reeves, 2006; Contestabile et al., 2007). Se aprecia un marcado descenso de células mitóticas en las crías de ratones Ts65Dn de 6 días de edad, sin cambios en el índice de mitosis, comparadas con crías normales (Lorenzi y Reeves, 2006). La proliferación de células precursoras se encuentra globalmente alterada en todas las regiones del giro dentado en crías Ts65Dn de dos días de edad. Sin embargo, esta alteración queda estrictamente localizada en el área neurogénica del hilio, incluida la capa proliferativa subgranular (Contestabile et al., 2007). Además, y de forma semejante a lo que se observa en los fetos con SD, la células en proliferación del giro dentado en los recién nacidos Ts65Dn muestran una fase G₂ prolongada y una fase M prolongada del ciclo celular (Contestabile et al., 2007). El análisis de células marcadas con BrdU, con marcadores específicos de fenotipo reveló que el número de células supervivientes con fenotipo neuronal se encontraba reducido en un 15% en los ratones Ts65Dn, mientras que el número de células supervivientes con fenotipo de astrositos era similar en los ratones Ts65Dn y en los controles (Contestabile et al., 2007), lo que indica que las alteraciones en la proliferación de precursores neuronales son selectivas.

La neurogénesis continúa a lo largo de la adultez en dos “nichos” del cerebro: el giro dentado y la zona subventricular de los ventrículos laterales. Pues bien, los datos que van apareciendo indican que la neurogénesis del adulto se encuentra también alterada en los ratones trisómicos. De hecho, recientemente se ha demostrado la alteración de la proliferación de precursores neuronales en la ZSV del ratón adulto Ts65Dn, Ts1Cje y Ts2Cje (Bianchi et al., 2009; Ishihara et al., 2009b; Hewitt et al., 2010). La reducción de la proliferación del precursor neuronal se observó también inicialmente en el giro dentado de ratones adultos envejecidos (> 15 meses) pero no en adultos jóvenes (< 5 meses) (Rueda et al., 2005). Sin embargo, estudios posteriores mostraron que la proliferación del precursor neuronal en el giro dentado también se encuentra alterada a los 3-5 meses en los ratones Ts65Dn (fig. 1), Ts1Cje y Ts2Cje (Clark et al., 2006; Ishihara et al., 2009b). De todo ello se deduce que la hipocelularidad del giro dentado se debe principalmente a un defecto en la proliferación del precursor neuronal durante la neurogénesis neonatal y adulta, y que probablemente se debe a alteraciones específicas del ciclo celular.

También en el cerebelo la neurogénesis se encuentra afectada por la trisomía, como podría deducirse de la disminución del tamaño del cerebelo en las personas con síndrome de Down y sus correspondientes modelos animales (Aylward et al., 1997; Baxter et al., 2000; Crome et al., 1966; O'Doherty et al., 2005; Olson et al., 2004b). Las

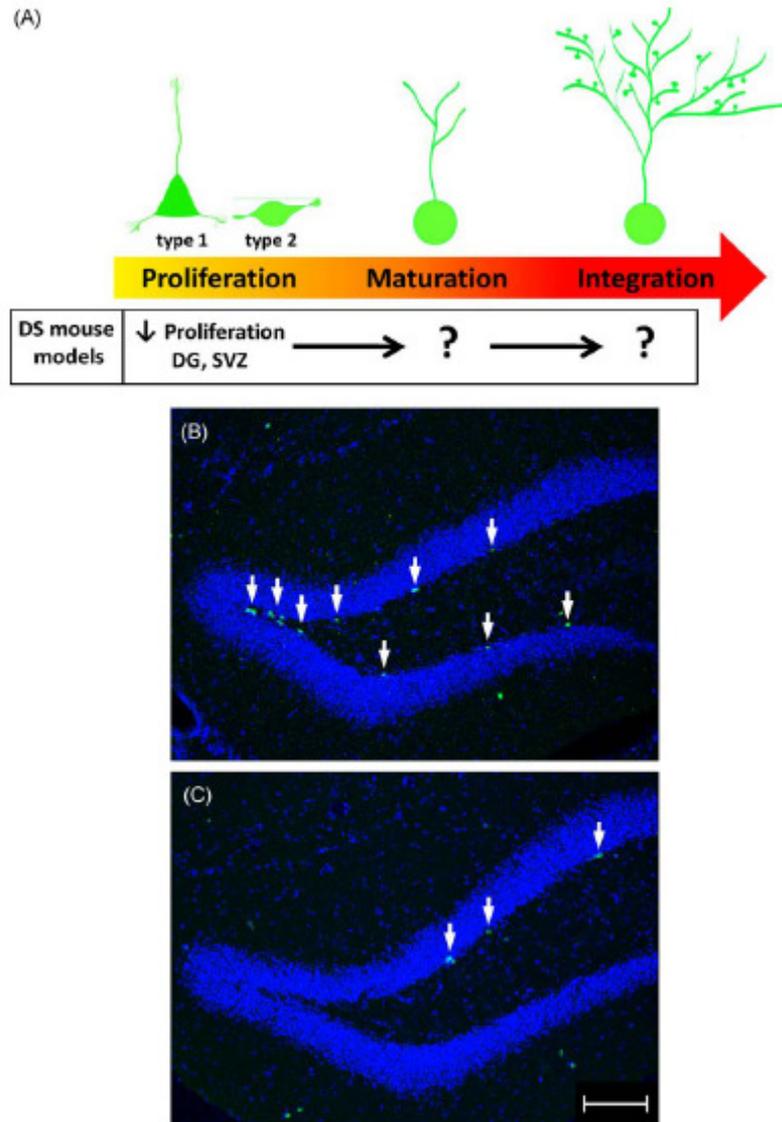


Figura 1. (A) Evolución de la neurogénesis adulta en el giro dentado de un roedor. Dos tipos de células progenitoras proliferan en la zona subgranular (SGZ) del giro dentado (DG). Las progenitoras tipo 1 son células de tipo glía radiales, mientras que las de tipo 2 son neuroblastos proliferantes. Las neuronas recién nacidas que derivan de dichas progenitoras sufren un proceso morfológico y fisiológico de maduración que culmina con la integración en el circuito hipocámpico. Se han hallado trastornos de la proliferación en diferentes modelos murinos de síndrome de Down (Ts65Dn, Ts2Cje y Ts1Cje). No se han estudiado todavía la maduración y la integración de neuronas recién nacidas en los modelos murinos de síndrome de Down. (B-C) Neurogénesis revelada mediante marcaje con BrdU en el giro dentado de ratones control (B) y Ts65Dn (C). Las flechas señalan células BrdU positivas (verde) en la SGZ. Nótese la precariedad de células marcadas con BrdU en el giro dentado de los ratones Ts65Dn.

células granulares conforman la población neuronal más numerosa del cerebelo y en los roedores derivan de la neurogénesis postnatal. El cerebelo del ratón Ts65Dn tiene un tamaño normal en el nacimiento, pero posteriormente se empequeñece cuando se compara con el de sus hermanos normales de la misma camada (Roper et al., 2000). Esto ha sido atribuido a una disminución en la respuesta de los precursores de las neuronas granulares al principal factor mitogénico del cerebelo, el 'sonic hedgehog' (Shh), y consiguientemente a una reducción en el índice de mitosis de las células progenitoras durante las fases tempranas de la neurogénesis (Roper et al., 2006).

Se ha caracterizado de forma completa el déficit proliferativo en el cerebelo del ratón Ts65Dn mediante análisis de las células proliferantes tras marcaje con BrdU durante la fase de máxima

neurogénesis (es decir, día 2 postnatal). Se apreció una reducción de hasta un 40 % en los precursores proliferantes en la zona germinativa de la capa granular externa en las crías Ts65Dn, y la duración del ciclo celular aumentó a casi el doble, siendo la G₁ y la G₂ las fases más afectadas (Contestabile et al., 2009a). Además, el número de células picnóticas aumentó ligeramente en la capa granular externa (Contestabile et al., 2009a), lo que indica que los mecanismos de muerte celular contribuyeron también a la hipocelularidad. El examen de los cerebelos de ratones de 1 mes de edad a los que se inyectó BrdU en el día 2 postnatal reveló que la mayoría de los precursores se diferencian en neuronas granulares de la capa granular interna, y que su número disminuye considerablemente en los ratones Ts65Dn en comparación con sus hermanos normales, mientras que no hay cambios en el número de astrocitos (Contestabile et al., 2009a). Si se considera que las neuronas granulares y los astrocitos del cerebelo derivan de dos poblaciones distintas de precursores (Goldowitz y Hamme, 1998; Zhang y Goldman, 1996a, b), estos resultados sugieren que, al menos en la ventana de tiempo considerada, es la proliferación de los precursores de neuronas granulares la que se ve afectada de forma selectiva en el ratón Ts65Dn.

Parece que la proliferación defectuosa de los precursores neuronales es un rasgo intrínseco de los ratones trisómicos. Se ha descrito que también en los ratones Ts1Cje hay una reducción del 33% en la proliferación de las células granulares del cerebelo en el momento del nacimiento, si bien se normaliza posteriormente (días 3 y 7 postnatales), sin que se altere la muerte celular apoptótica (Laffaire et al., 2009). Además, los precursores de neuronas granulares aislados del cerebelo del ratón Ts65Dn y cultivados *in vitro* despliegan una reducción en proliferación provocada por el factor mitogénico Shh (Ropper et al., 2006). De igual modo, los precursores neuronales aislados del neocortex del Ts1Cje y cultivados como neuroesferas muestran una menor capacidad proliferativa, aumento de la muerte celular y aumento del número de células que se diferencian en astrocitos (Moldrich et al., 2009). Nuevos datos sugieren que el defecto en la proliferación puede afectar a cualquier célula trisómica y puede representar la principal causa de la disminución de la talla corporal, los defectos del desarrollo y el envejecimiento prematuro en las personas con síndrome de Down. El reciente análisis de los progenitores de la cresta neural que dan origen a la mandíbula de los ratones Ts65Dn reveló que la proliferación y respuesta al factor mitógeno Shh se encuentra también alterada en estas células (Roper et al., 2008). Además, se ha demostrado recientemente que, al igual que ocurre con los fibroblastos en el síndrome de Down, los fibroblastos de la piel de los ratones Ts65Dn recién nacidos tiene menor potencia proliferativa y muestran un envejecimiento prematuro cuando están cultivados *in vitro* (Contestabile et al., 2009a; de Haan et al., 1996).

En resumen, los resultados de que disponemos apuntan a que la neurogénesis deficiente de las células precursoras en el cerebro y las alteraciones en la especificación de su destino y de su diferenciación son determinantes clave en el fenotipo síndrome de Down en los seres humanos y en los modelos murinos relacionados, conducen hacia la hipocelularidad neuronal y, consiguientemente, a alteraciones de la sinaptogénesis, la conectividad y la plasticidad sináptica.

Parte II. Durante el envejecimiento

Disfunción cognitiva y neurodegeneración

Además de la discapacidad intelectual, una importante proporción de personas con síndrome de Down desarrollan, al envejecer, un declive cognitivo y demencia de Alzheimer (revisado en Nieuwenhuis-Mark, 2009; Flórez, 2010). Los estudios que investigan la prevalencia de enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down ofrecen cifras muy variadas que van desde el 8% al 100% (Zigman et al., 1996). Las discrepancias dependen de muchos factores que tienen que ver con el diseño experimental, como pueden ser el rigor de los criterios de inclusión, las mediciones realizadas para evaluar la demencia, el tipo de población evaluada (población que vive en el vecindario o en instituciones), o la edad de la muestra estudiada. Por ejemplo, Visser et al. (1997) dio una tasa de prevalencia en una muestra de 307 personas que vivían en instituciones de edades entre 10 y 72 años que se elevaba desde el 11% en personas

en sus cuarentas, al 77% entre los 60 y los 69 años, y el 100% por encima de los 70 años. En cambio, en un estudio más reciente (Coppus et al., 2006) la tasa de prevalencia general fue del 16,8% en una población de 506 personas de edades superiores a 45 años. Hasta los 60, la prevalencia se dobló en cada intervalo de 5 años, elevándose de 8,9% a los 49 años a 17,7% entre los 50-54 años y 32,1% entre 55 y 60 años. Por encima de esa edad la tasa descendió a 25,6%, quizá debido al aumento de mortalidad en este grupo de edad (Coppus et al., 2006). Hay autores que afirman que la tasa de enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down es similar a la de la población general, pero su aparición se anticipa en 20 años; es decir, la tasa de aparición en el síndrome de Down a los 50 años correspondería a la de los 70 en la población general.

Las dificultades de diagnóstico para detectar el declive cognitivo en el contexto de una discapacidad intelectual pueden explicar también, al menos parcialmente, los distintos valores de prevalencia ofrecidos por los diversos estudios (Nieuwenhuis-Mark, 2009). Además la presentación clínica de enfermedad de Alzheimer puede ser heterogénea en el síndrome de Down. Al igual que en la población general, la confusión, los olvidos, el trastorno de la memoria reciente con relativo mantenimiento de la memoria distante, son los síntomas que se presentan tempranamente en los adultos con síndrome de Down (Deb et al., 2007). Sin embargo, hay muchos síntomas relacionados con el lóbulo frontal que por lo general se manifiestan más tardíamente en la población general, y en cambio son signos iniciales de enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down (Ball et al., 2008; Deb et al., 2007). Estos síntomas del lóbulo frontal son la indiferencia, la apatía, la depresión, la deficiente comunicación social y el trastorno del funcionamiento adaptativo (Ball et al., 2006; Lott y Head, 2001; Zigman et al., 1996), y aparentemente preceden al declive en la memoria episódica y espacial en algunos casos (Zigman et al., 1996). Sin embargo es preciso señalar que se han descrito anomalías propias del lóbulo frontal en personas jóvenes con síndrome de Down (Gregory y Hodges, 1996), habiendo sido relacionadas con anomalías preexistentes en el desarrollo del cerebro, específicamente a la hipoplasia del lóbulo frontal (Holland et al., 1998; 2000). Ciertamente, se han detectado déficit prefrontales de las funciones ejecutivas en personas con síndrome de Down que no muestran demencia (Rowe et al., 2006). Esto apoya la idea de que los trastornos de la función ejecutiva provienen de las anomalías precedentes del desarrollo y señala la necesidad de evaluar de manera longitudinal a las personas con síndrome de Down para poder discriminar las discapacidades intelectuales de base de aquellas otras que derivan del declive cognitivo. También se ha señalado a la pérdida de memoria visual a corto plazo como uno de los primeros signos de demencia en el síndrome de Down (Dalton y Craper-McLachlan, 1986). Pero déficits en tareas visoespaciales y en la retención visual se han descrito también en jóvenes con síndrome de Down (Alexander et al., 1997; Schapiro et al., 1992), antes de la aparición de la demencia, destacando una vez más la dificultad para distinguir entre el declive cognitivo propio de la demencia y los trastornos cognitivos relacionados con la edad que son propios del desarrollo.

Correlaciones neuroanatómicas

Las modificaciones neurodegenerativas asociadas a la edad que se asemejan a las de la patología Alzheimer aparecen también en el cerebro del síndrome de Down, y posiblemente contribuyen al deterioro en las habilidades cognitivas de las personas mayores. La patología enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la extensa atrofia cerebral, la acumulación de ovillos neurofibrilares intraneuronales y los depósitos fibrilares extracelulares de proteína β -amiloide (A β) en el parénquima cerebral (placas A β) y pared de los vasos sanguíneos (angiopatía amiloide congofílica) (Glennier y Wong 1984a, b), en regiones vulnerables como son la corteza y el hipocampo (v. Flórez, 2010).

Los principales constituyentes de las placas A β son péptidos heterogéneos A β derivados del procesamiento proteolítico de la proteína precursora de β -amiloide (APP), la cual está codificada por un gen localizado en el cromosoma 21. En el síndrome de Down, el gen APP está triplicado, lo que lleva a que exista un aumento en la producción de A β . en consecuencia, casi todas las personas con síndrome de Down muestran extensa neuropatología A β a la edad de los 30 años (Wisniewski et al., 1994), a diferencia de la población general en la que la patología enfermedad de Alzheimer puede desarrollarse a partir de los 65 años. En el síndrome

de Down, las lesiones A β empiezan a aparecer tan pronto como a los 12 años en forma de placas difusas o 'pre-amiloides' (Kida et al., 1995; Lemere et al., 1996; Wisniewski et al., 1994). Estos depósitos pre-amiloides son agregados amorfos no fibrilares y ocasionalmente van asociados con unas pocas neuritas distróficas (Giaccone et al., 1989; Mann y Esiri, 1989; Motte y Williams, 1989). Las placas maduras A β rojo-Congo positivas aparecen típicamente hacia la tercera década de vida y se acompañan de lesión neuronal (Kida et al., 1995; Lemere et al., 1996; Wisniewski et al., 1994). Las inclusiones intraneuronales hechas de proteína tau en forma hiperfosforilada se desarrollan dentro del cuerpo celular y de las dendritas proximales de la neurona, así como en neuritas distróficas que rodean a las placas A β (Gasparini y Spillantini, 2007).

Las lesiones A β y tau afectan a varias regiones del cerebro en el síndrome de Down: corteza prefrontal, hipocampo, ganglios de la base, tálamo, hipotálamo y mesencéfalo (Wisniewski et al., 1985a), y se cree que son el fundamento del desarrollo del declive cognitivo y de la demencia, según indica la correlación entre el número de placas y ovillos y la intensidad de la demencia (Blessed et al., 1968; Reisberg et al., 1983; Ropper y Williams, 1980; Terry y Davies, 1980; Ulrich, 1985; Wilcok y Esiri, 1982; Wisniewski et al., 1985a). También se ha relacionado la alteración de la función cognitiva con la degeneración de las neuronas colinérgicas situadas en el núcleo basal de Meynert, que degeneran de forma precoz en la enfermedad de Alzheimer (Rovelet-Lecrux et al., 2006; Theuns et al., 2006). Se han demostrado déficits en el sistema colinérgico del cerebro síndrome de Down similares a los que se observan en la enfermedad de Alzheimer (Contestabile et al., 2008). Tanto en el síndrome de Down como en la enfermedad de Alzheimer se ha observado degeneración de las neuronas colinérgicas de los ganglios basales y menor actividad de la enzima sintetizadora de acetilcolina, la colinoacetiltransferasa (ChAT) (Casanova et al., 1985; Davies y Maloney, 1976; Mann et al., 1985; Mufson et al., 1993; Whitehouse et al., 1983; Yates et al., 1983; 1986). Es notable que el sistema colinérgico del telencéfalo basal es aparentemente normal en los fetos y bebés con síndrome de Down, tanto en lo que se refiere al número de neuronas como de actividad ChAT (Kish et al., 1989; Lubec et al., 2001), pero empieza a degenerar en la adolescencia tardía y en la adultez (Casanova et al., 1985; Godridge et al., 1987; Mann et al., 1985; Mufson et al., 1993; Schneider et al., 1997; Yates et al., 1983). Ello presta más apoyo a la idea de que en las personas con síndrome de Down ocurren procesos degenerativos a lo largo de su envejecimiento.

Conclusiones

Existe una reducción en el número de neuronas en la corteza, hipocampo y cerebelo del cerebro de las personas con síndrome de Down, que se acompaña de una alteración en la función neuronal. Esta hipocelularidad cerebral se adquiere ya en las etapas tempranas del desarrollo, como consecuencia de las alteraciones en los procesos de proliferación y diferenciación neuronal, y se acompaña de una alteración en el desarrollo cognitivo, que es la base de la discapacidad intelectual. A lo largo de la adolescencia y la adultez se aprecian más deterioros de las capacidades cognitivas, que posiblemente se deban a mecanismos degenerativos que se superponen a los anteriores. Se aprecian también anomalías morfológicas que afectan al compartimiento dendrítico, las cuales tienen su correlato en los déficits funcionales electrofisiológicos y en las alteraciones del aprendizaje y la memoria. Todo ello apunta a la existencia de defectos en la conectividad de las redes neuronales y a fallos en la comunicación interneuronal como determinantes primarios de la discapacidad intelectual en el síndrome de Down. La combinación de los problemas neurogénicos durante el desarrollo con los problemas neurodegenerativos a lo largo de la vida ofrece el marco en que se encuadra la problemática cognitiva y conductual del síndrome de Down.

Bibliografía

Si desea disponer de las referencias citadas en esta revisión, solicítelas a down21@down21.org

Para Canal Down21, octubre 2011