SÍNDROME DE DOWN
ASPECTS GENÉTICOS

Por un niño sano
en un mundo mejor

2° Congreso Argentino
de Discapacidad en Pediatría

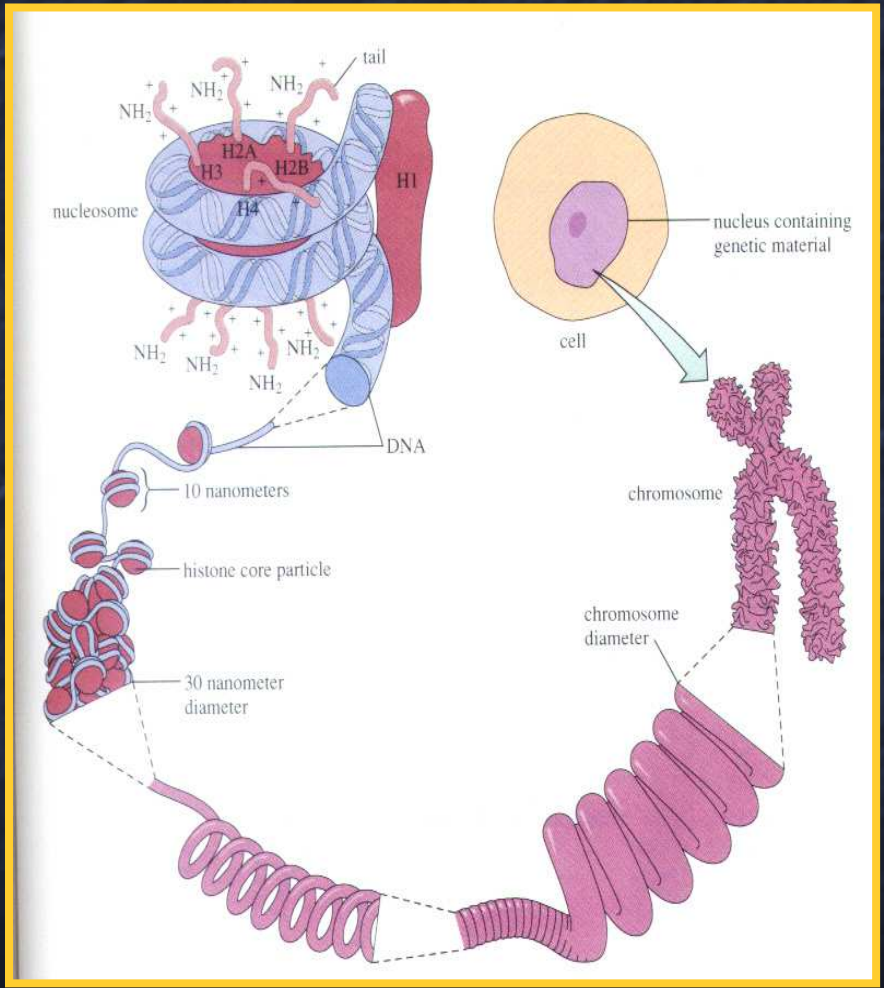
Hospital Pedro
de Elizalde

Dra. Patricia Kaminker
Hospital Pedro de Elizalde

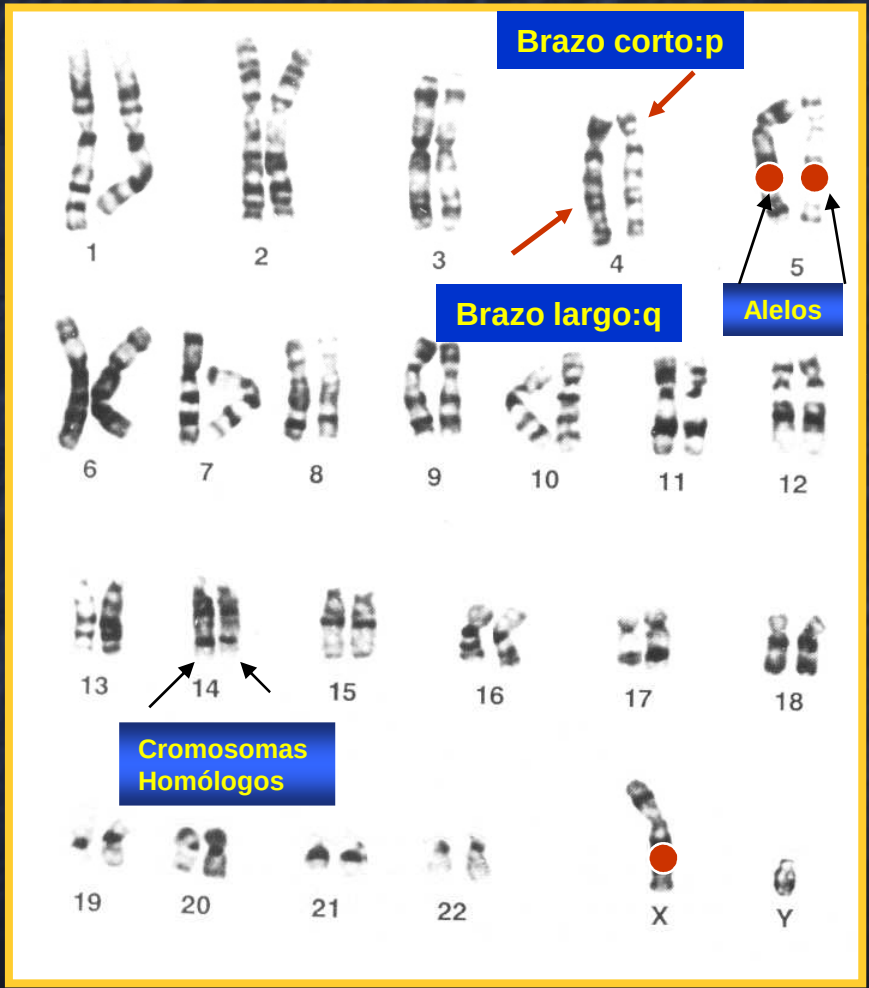
INCIDENCIA

El SD ocurre con una frecuencia de alrededor de 1 en 700 recién nacidos vivos (RNV) y 1 en 150 concepciones, con un estimada relación varón/mujer al nacimiento de 1.5.

DEL ADN AL CROMOSOMA



CARIOTIPO MASCULINO NORMAL 46,XY



Dra. Patricia Kaminker
Hospital Pedro de Elizalde

ENFERMEDADES GENÉTICAS
CATEGORÍAS ETIOLÓGICAS

- **Cromosómica.**

  (1/150 RNV)

- **Mendeliana o monogénica.**

  (2%)-5% de egresos de los hospitales pediátricos

- **Multifactorial.**

  (60%-?)

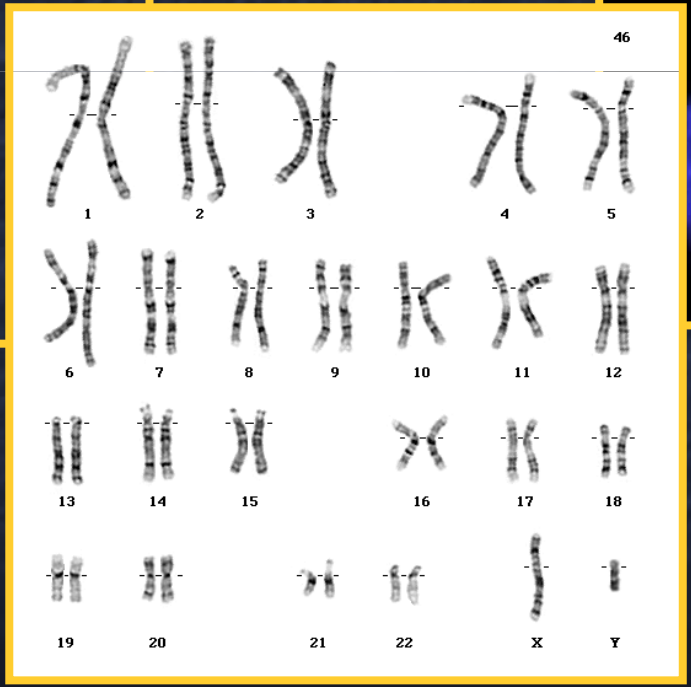
- **No tradicional.**

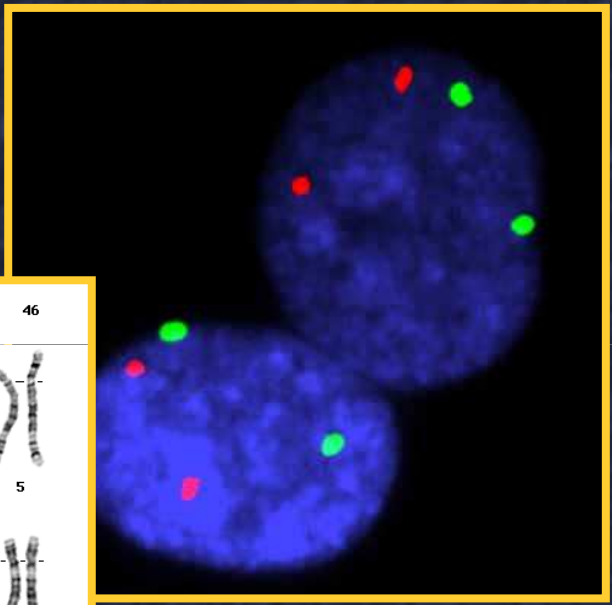
  Impronta genómica
  Herencia mitocondrial

Dra. Patricia Kaminker
Hospital Pedro de Elizalde

ALTERACIONES CROMOSÓMICAS (1/150 RNV)

- Numéricas.
- Estructurales.
- Línea pura o en mosaico.





Dra. Patricia Kaminker
Hospital Pedro de Elizalde

ETIOLOGÍA

El SD obedece a la trisomía de todo o de una porción crítica del cromosoma 21.

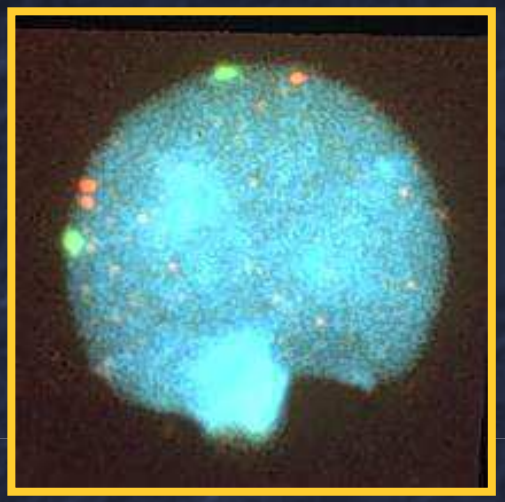
La realización del cariotipo es obligada para realizar un adecuado asesoramiento genético ya que confirma la presunción del diagnóstico y define el riesgo de recurrencia familiar.

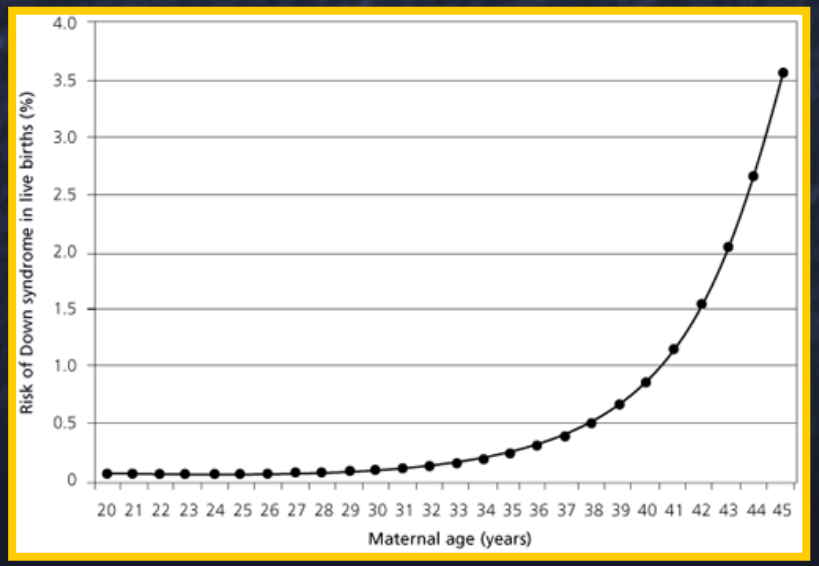
Dra. Patricia Kaminker
Hospital Pedro de Elizalde

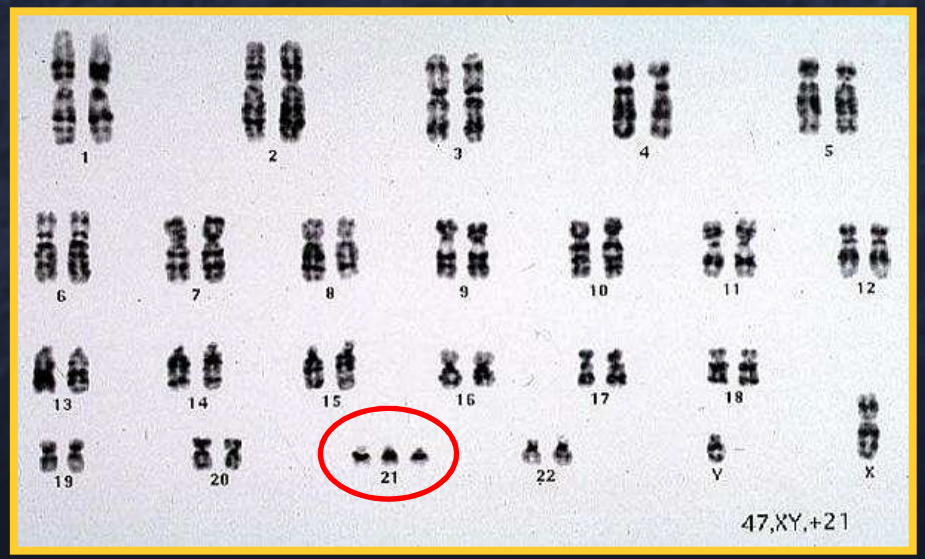
TRISOMÍA 21- (47,XY+21)
Síndrome de Down

1/700 RNV

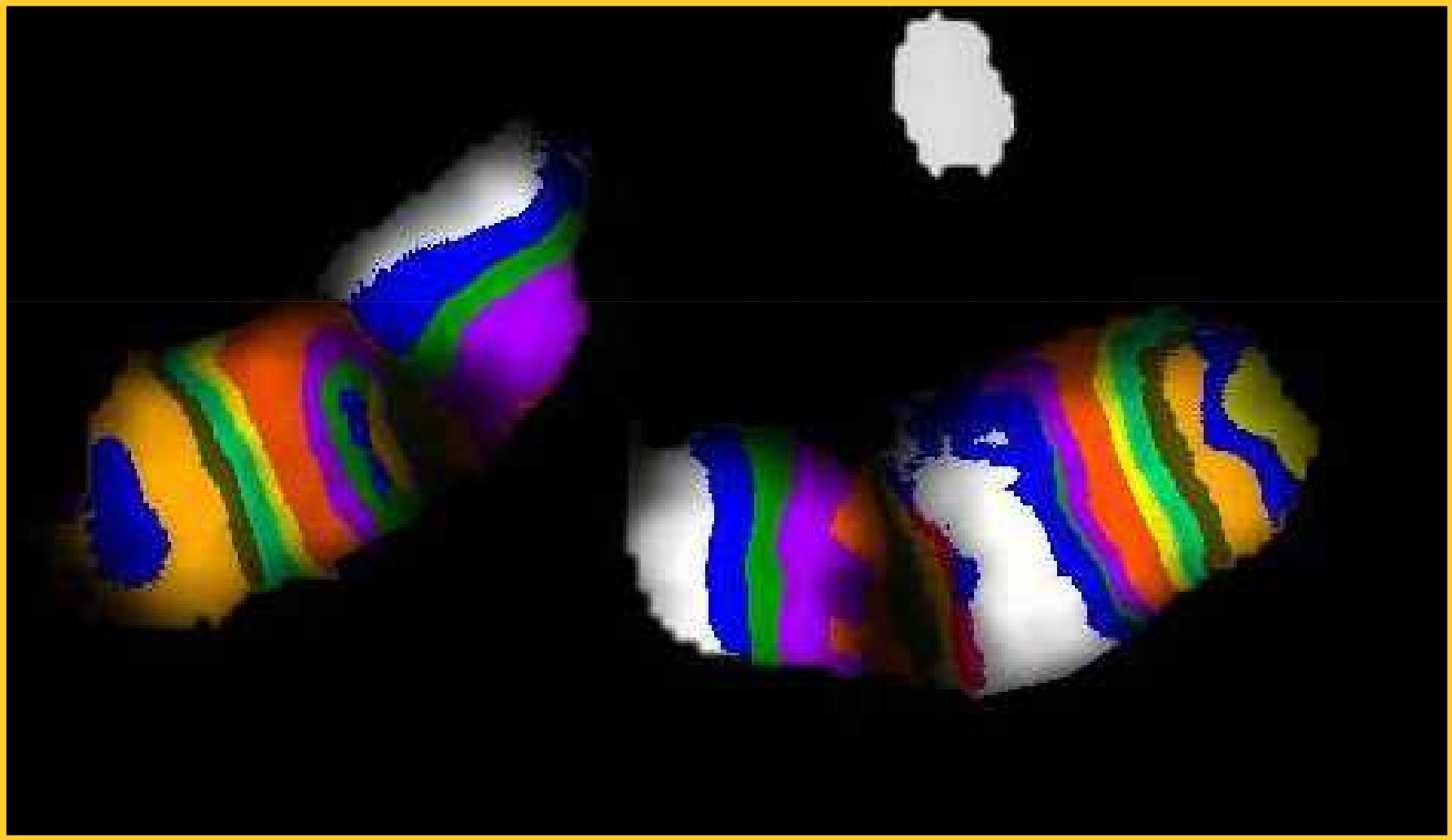
95% TRISOMIA 21 LIBRE
3% TRASLOCACION
2% MOSAICO



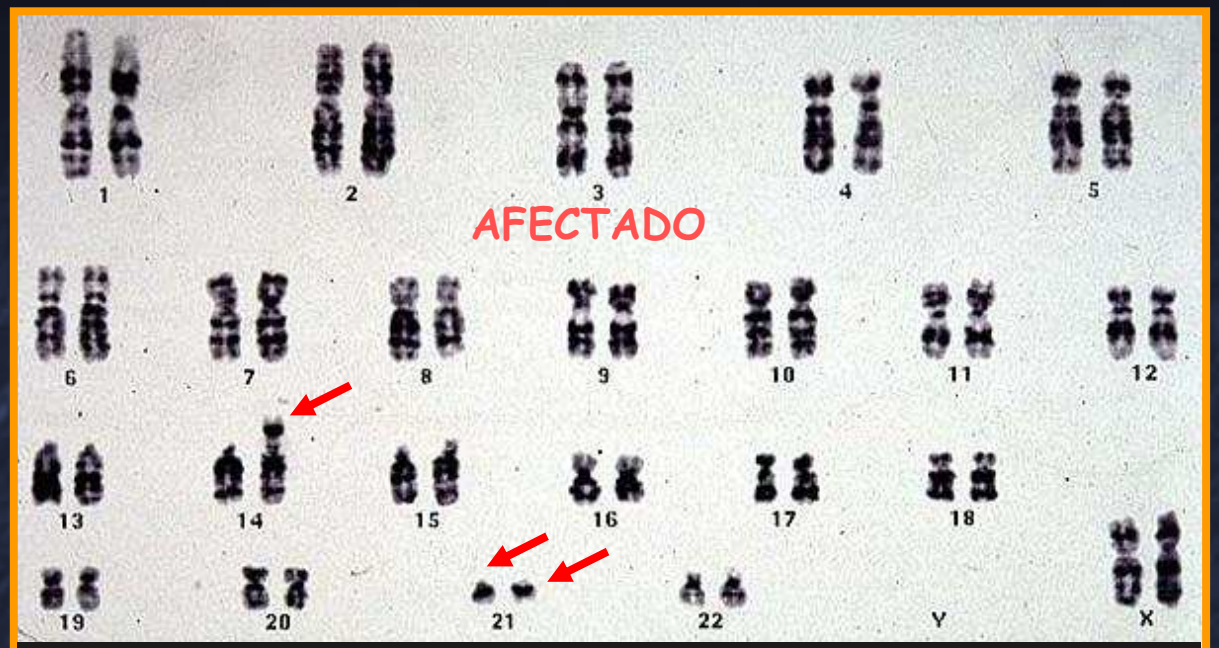




ANOMALÍAS ESTRUCTURALES

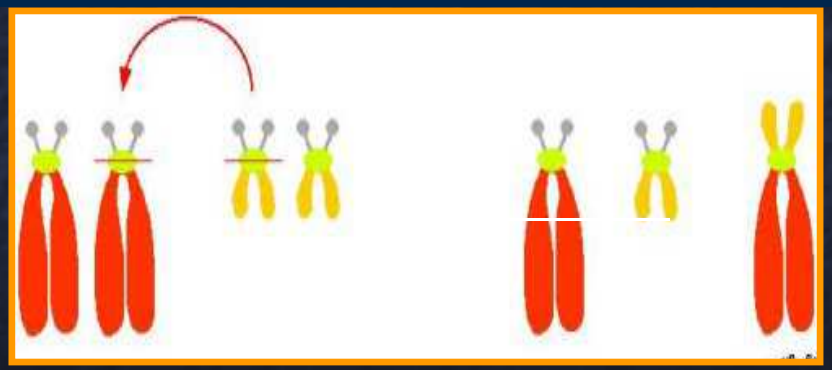


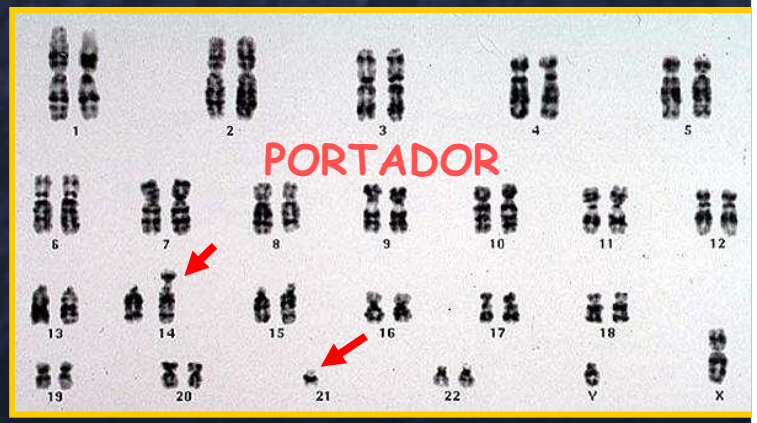
SD por translocación



Cariotipo 46,XX,t (14;21): desbalanceado

Translocación Robertsoniana



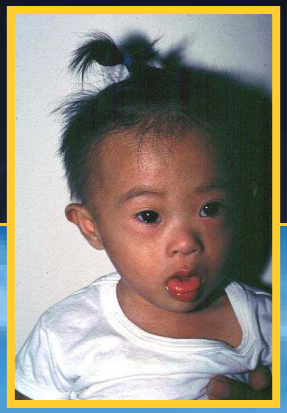


Origen: rotura y fusión céntrica y pérdida de brazos cortos de un cromosoma 14 y un 21

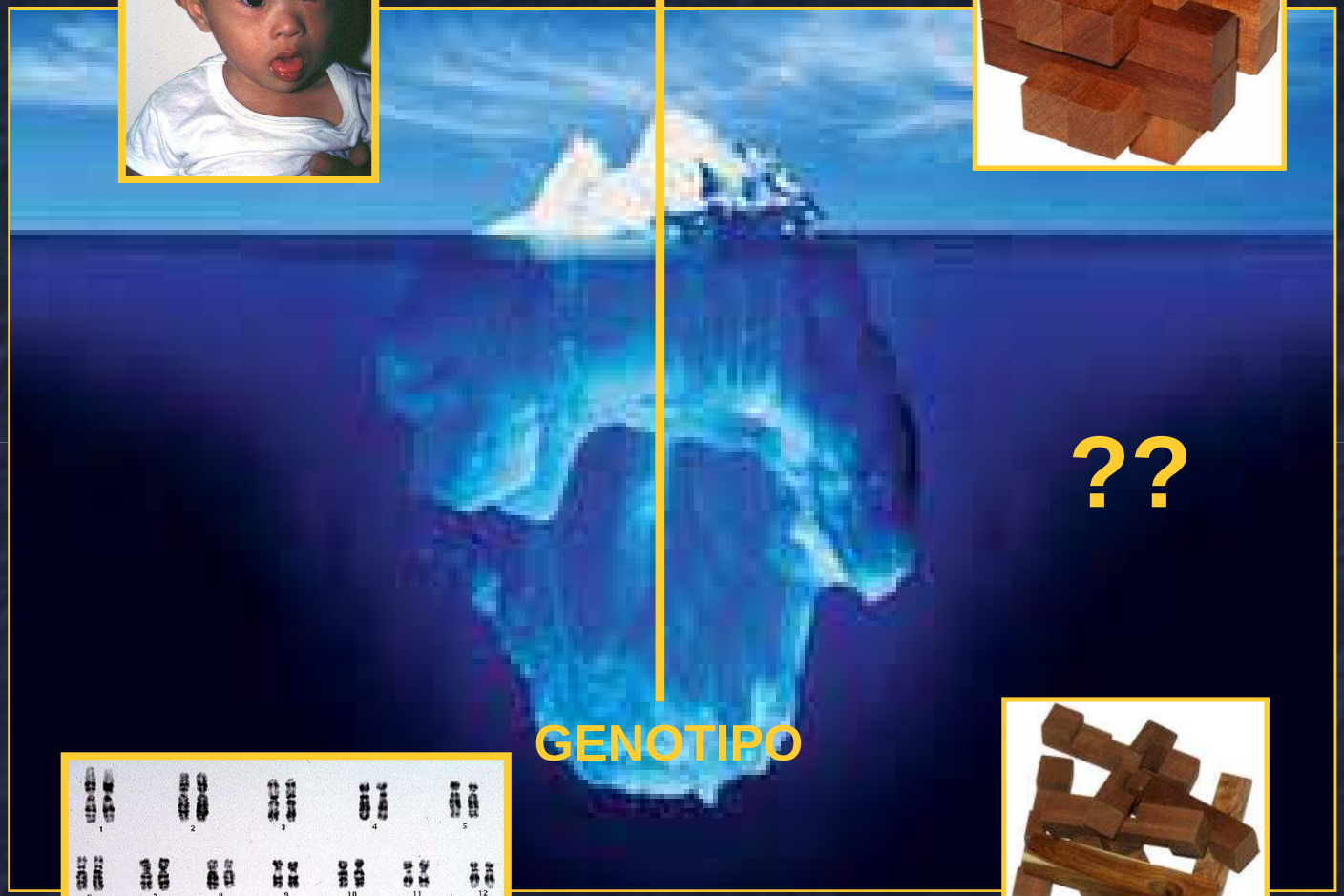
Cariotipo45,XY,t (14,21) balanceado

Principales trastornos Asociados con SD

Problema	Prevalencia
Cardiopatía congénita	40-62%
Hipotonía	100%
Retraso del crecimiento	100%
Retraso mental	100 %
Alteraciones de la audición	50%
Problemas oculares	
• Errores refracción	50%
• Estrabismo	44%
• Cataratas	5%
Anormalidad vertebral cervical	10%
Alteraciones tiroides (formas clínicas y subclínicas)	45%
Sobrepeso	Común
Desórdenes convulsivos	5-10%
Problemas emocionales y de conducta	Común
Demencia prematura (5ª-6ª década)	18,8% -40,8%*
Enfermedad periodontal, caries, malposición	60%
Disgenesia gonadal	40%
Enfermedad celiaca	3-7%
Apnea obstructiva del sueño	45%

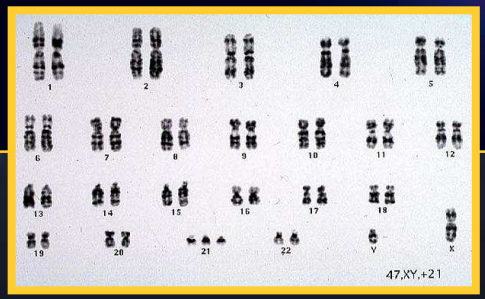


FENOTIPO

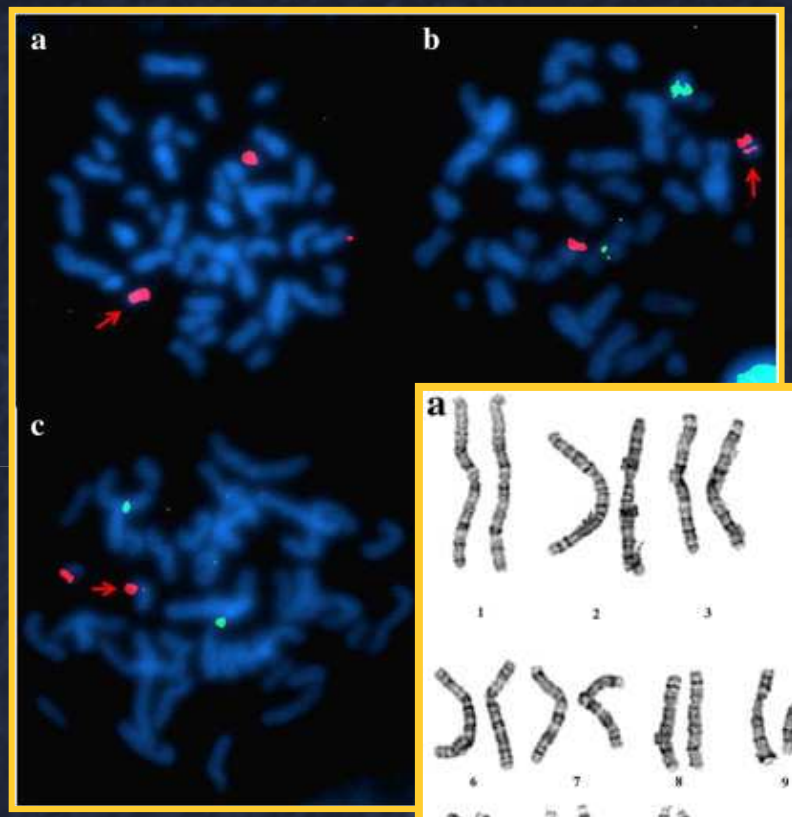


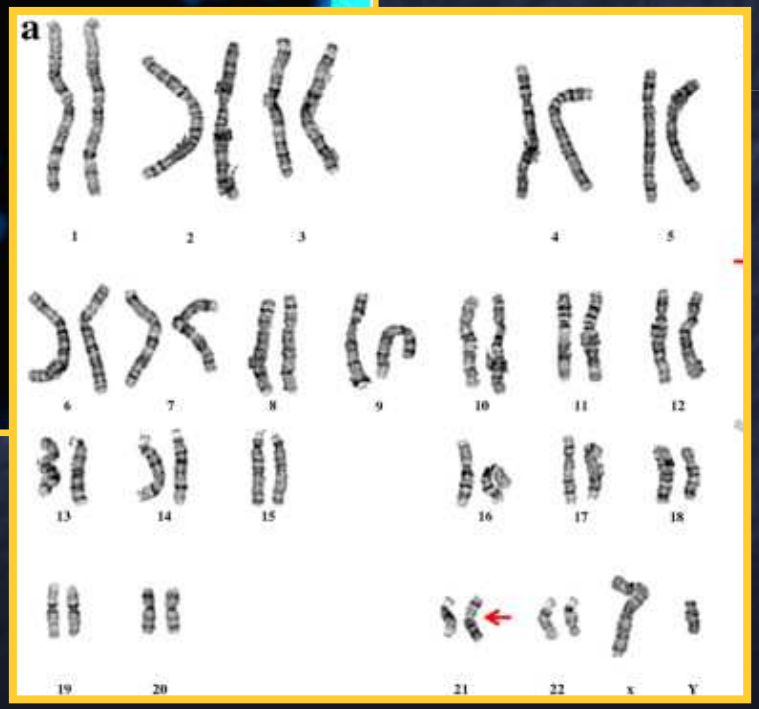
??

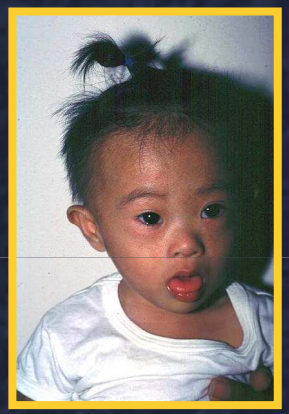
GENOTIPO



TRISOMÍA 21 PARCIAL







CORRELACIÓN GENOTIPO- FENOTIPO

El cromosoma 21 contendría alrededor de 225 genes (127 ya conocidos y 98 previsibles) más 59 pseudogenes (genes con secuencias homólogas a genes conocidos pero no funcionales).

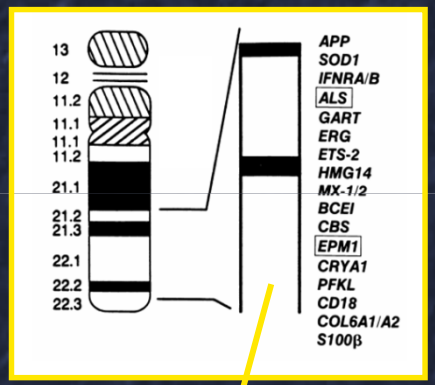
Se considera que el fenotipo completo se debería a una sobreexpresión e interacción compleja de varios genes localizados en todo el cromosoma 21 y en otros cromosomas más que la correlación directa con un fragmento del mismo en la región distal (DSCR)

REF: OMIM 2012

Lista parcial de genes vinculados al fenotipo de SD en SDCR

LOCUS	GEN	NOMBRE	ACTIVIDAD / TRASTORNO VINCULADO EN SD
21q22.1	SOD1	Superoxido dismutasa	Interviene en funciones oxidativas. Aumenta el estrés oxidativo del SNC fetal con SD.
21q22.1	DYRK 1A	MNB Proteina kinasa	Diferenciación y función neuronal .
21q22.1	GART	Glicinamida fosforil transferasa	El aumento de su función interfiere con el desarrollo neuronal
21q22.2	DSCAM	Molécula de adhesión celular de SD	Interviene en procesos neurales. Se relaciona con: RM, defectos cardíacos y E. de Hirshprung,
21q22.3	COL6A1	Colágeno IV Alfa 1	Relacionado con trastornos de la migración neuronal
21q22	S100	Proteína ligadora de CA (Neural)	Neuroseñalización. Desarrollo dendrítico y sinaptogénesis. Relacionado con RM
21q22	GLUR5	Receptor de glutamato	Su incremento determina alteración en la diferenciación y daño neuronal
21q22.1	DSCR1	Reg. Crítica para SD 1 Calcipresina	Inhibidor de la actividad de calcineurina. Relacionado con defectos cardíacos, neurológicos e inmunológicos.
21q22.3	ETS2	Oncogen ETS-2	Factor de transcripción. Podría contribuir con apoptosis neuronal.
21q21	APP	Proteína Precursora Amiloidea	Relacionado con desarrollo de Enfermedad de Alzheimer

Esquema del cromosoma 21



21q21.2 y 21q22.3

Dra. Patricia Kaminker
Hospital Pedro de Elizalde

Banda 21q22.3 :

Retardo mental , hipotonía, rasgos faciales típicos (oblicuidad hacia arriba de aperturas palpebrales, epicanto, puente nasal deprimido, protrusión lingual), manos cortas y anchas, clinodactilia (incurvación) de 5° dedo, separación de primer dedo del pie, talla corta, manchas de Brushfield y dermatoglifos característicos.

EJ . DE GENES VINCULADOS EN OTROS CROMOSOMAS

4q12 REST (factor de transcripción)

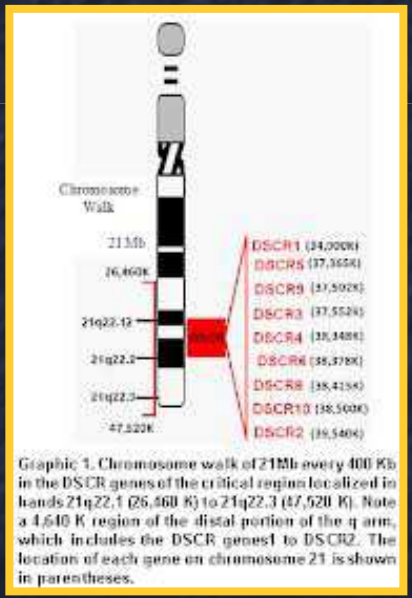
8q21.13 STMN2 (factor de crecimiento neuronal)

Xp11.23 GATA1 (factor de transcripción de globina- T. mieloproliferativos)

9p24.1 JAK2 (kinasa relacionada a LLA)

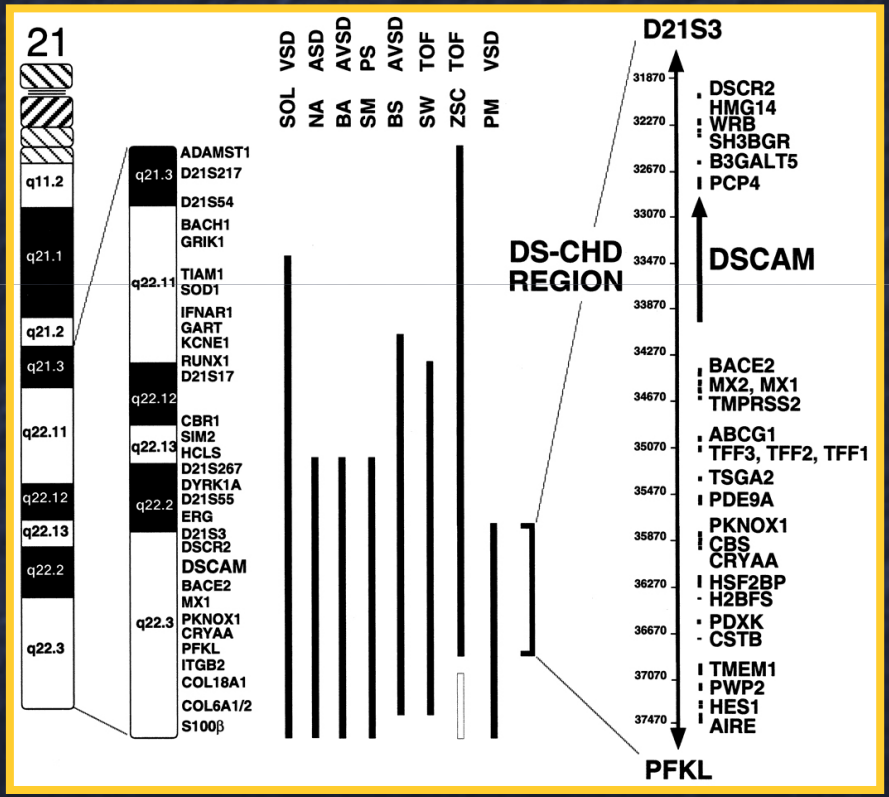
REF: OMIM 2012

REGION CRÍTICA PARA SÍNDROME DE DOWN (DSCR)



Graphic 1. Chromosome walk of 21Mb every 400 Kb in the DSCR genes of the critical region localized in bands 21q22.1 (26,460 K) to 21q22.3 (47,520 K). Note a 4,640 K region of the distal portion of the q arm, which includes the DSCR genes1 to DSCR2. The location of each gene on chromosome 21 is shown in parentheses.

Colomb Med. 2011; 42: 26-38



Genetics in Medicine (2001) 3, 91–101

ROL DEL COMPONENTE GENÉTICO EN LA ETIOLOGÍA

Sindrómicos :
Cromosómicos
Monogénicos
Otros

No sindrómicos
Espectro continuo
Base poligénica

Infecciones

Accidente

COMPONENTE GENÉTICO

COMPONENTE AMBIENTAL

Trastornos mendelianos
(Alto riesgo de recurrencia)

Desórdenes multifactoriales
(Bajo riesgo de recurrencia)

Dra. Patricia Kaminker
Hospital Pedro de Elizalde

SD - MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Si bien los niños con SD presentan aquellos rasgos que son propios del síndrome, debe tenerse en cuenta que, como sucede con cualquier otra persona, la expresividad de estos rasgos es sumamente amplia y difiere de un sujeto a otro debido a la interacción compleja entre factores genéticos intrínsecos y medioambientales.

Un ejemplo sería la variabilidad del coeficiente intelectual (CI), que depende no sólo de la presencia de la T21, sino tambien del CI de los padres, la escolaridad de los mismos, tipo de crianza (hogar/ institucionalización).

SD
Neurodesarrollo y Aspectos Cognitivos

Los niños afectados en general muestran un rango de CI de 25 a 75.
El promedio de los jóvenes adultos con SD es alrededor de 40 a 45.

Ciertos trabajos refieren que el rango de CI de los pacientes criados en sus casas varía entre 27.4 a 62, pero en el grupo de pacientes institucionalizados dicho rango varía entre 17.4 a 37.7.

1866 John Langdon Down (Inglés) describe el SD.

1929 EV 9A

1946 EV 12A

1959 Dr. Jerome Lejeune, (Francés) descubre que se trata de una anomalía cromosómica .

1961 Se abandona el término “mongolismo”.

1970s EV 25A

1974 Se crea el primer modelo de ratón con SD-Ts16

1983 EV 25A

1989 Varios grupos (Delabar, McCormick and Antonarakis, Rahmani and Delabar) Describen la “Región Crítica para SD” (SDCR) involucrada en la determinación de fenotipo, favoreciendo la detección de los posibles genes involucrados

1990 Dra. Muriel y Col, desarrollan nuevo modelo de ratón -Ts 65Dn con mayor concordancia de rasgos fenotípicos.

1997 EV 49A

2000 **Se completa la secuencia de ADN del Cromosoma 21**

2006 EV 60A

2010 **Un nuevo modelo de ratón con la trisomía completa de regiones cromosómicas homólogas a la trisomía 21 humana es creado por YU y Col. ***

2011 **Un total de 10 drogas diferentes han demostrado ser eficaces en mejorar la capacidad de aprendizaje , memoria y corrección de anormalidades celulares en SNC en el modelo de ratón Ts65Dn, dando pie a ensayos clínicos en humanos.**

* **REF** : Yu T, Li Z, Jia Z, Clapcote SJ, Liu C, Li S, Asrar S, Pao A, Chen R, Fan N, Carattini-Rivera S, Bechard AR, Spring S, Henkelman RM, Stoica G, Matsui S, Nowak NJ, Roder JC, Chen C, Bradley A, Yu YE (2010) A mouse model of Down syndrome trisomic for all human chromosome 21 syntenic regions. Hum Mol Genet 19, 2780-2791.

1974 Se crea el primer modelo de ratón con SD-Ts16

REF: Gropp, A., Giers, D. & Kolbus, U.
Trisomy in the fetal backcross progeny of male and female metacentric heterozygotes of the mouse.
I. *Cytogenet. Cell Genet.*13, 511–535 (1974)

Chang Q, Gold PE. Age-related changes in memory and in acetylcholine functions in the hippocampus in the Ts65Dn mouse, a model of Down syndrome. Neurobiol Learn Mem. 2008 89:167-77.

Bianchi P, Ciani E, Guidi S, Trazzi S, Felice D, Grossi G, Fernandez M, Giuliani A, Calzà L, Bartesaghi R. (2010) Early pharmacotherapy restores neurogenesis and cognitive performance in the Ts65Dn mouse model for Down syndrome. J Neurosci.30:8769-8779.

Lockrow, J. et al. (2009) Cholinergic degeneration and memory loss delayed by vitamin E in a Down syndrome mouse model. Exp Neurol. 216, 278-289.

Salehi A, Faizi M, Colas D, Valletta J, Laguna J, Takimoto-Kimura R, Kleschevnikov A, Wagner SL, Aisen P, Shamloo M, Mobley WC. (2009) Restoration of norepinephrine-modulated contextual memory in a mouse model of Down syndrome. Sci Transl Med. 1, 7ra17.

Braudeau J, Delatour B, Duchon A, Pereira PL, Dauphinot L, de Chaumont F, Olivo-Marin JC, Dodd RH, Hérault Y, Potier MC. Specific targeting of the GABA-A receptor α5 subtype by a selective inverse agonist restores cognitive deficits in Down syndrome mice. J Psychopharmacol. (2011) 25:1030-42.

Incerti M, Toso L, Vink J, Roberson R, Nold C, Abebe D, Spong CY. Prevention of learning deficit in a Down syndrome model. Obstet Gynecol. (2011) 117:354-61.

Gardiner, KJ (2010) Molecular basis of pharmacotherapies for cognition in Down syndrome. Trends Pharmacol Sci. 31, 66-73.

SÍNDROME DE DOWN

Su calidad y la esperanza de vida han mejorado radicalmente en las dos últimas décadas, alcanzándose un mejor estado de salud, mayor grado de autonomía personal e integración en la comunidad.

Los avances en genética molecular brindan nuevas herramientas para afrontar los desafíos pendientes, como la comprensión de la fisiopatogénia y el desarrollo de estrategias terapéuticas más eficaces.

Debe tenerse en cuenta, que es el <u>médico pediatra</u> el que con más frecuencia recibe al paciente (y su familia), dentro del sistema de atención primaria de salud, y el que debe ejercer un <u>rol protagónico coordinador e integrador</u> del seguimiento, como médico de cabecera del niño y su familia.

GRACIAS !!!

SD
Alteraciones Estructurales del SNC

Estudios neuropatológicos evidenciaron una disminución del peso global del cerebro, del cerebelo y de núcleos basales.

Se describen deficiencias en áreas específicas tales como: vía auditiva, aspectos vasomotores, habilidad para diferenciar entre símbolos y del lenguaje.

Observaciones histopatológicas en pacientes mayores demostraron cambios atróficos característicos de la enfermedad de Alzheimer.

Dra. Patricia Kaminker
Hospital Pedro de Elizalde