

Terapia farmacológica: Neurodesarrollo y Neurodegeneración en el Síndrome de Down

Autor: Fundación Iberoamericana Down21
© Fundación Iberoamericana Down21
www.down21.org

Reservados todos los derechos.

No está permitida la reproducción total o parcial de este libro, ni su tratamiento informático, ni la transmisión de ninguna forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro u otros medios, sin el permiso previo y por escrito de los titulares.

ISBN: 978-84-09-38699-4
Depósito legal: SA-105-2022

Realización: Consultores Initier S.L.
Imprime: Imprenta J. Martínez, Santander
Printed in Spain - Impreso en España

TERAPIA FARMACOLÓGICA: NEURODESARROLLO Y NEURODEGENERACIÓN EN EL SÍNDROME DE DOWN



Febrero 2022

SUMARIO

Presentación. <i>Fundación Iberoamericana Down21</i>	7
1. Prevenir y mejorar el neurodesarrollo y los trastornos neurodegenerativos en el síndrome de Down. <i>Renata Bartesaghi, Stefano Vicari, William C. Mobley</i>	11
2. Consideraciones y glosa sobre el artículo de Bartesaghi, Vicari y Mobley. <i>Jesús Flórez</i>	57
3. La visión de los padres	73
3.1. Visión de los padres sobre los riesgos y beneficios de las intervenciones genéticas y farmacológicas en el síndrome de Down. <i>Kirsten A. Riggan, Christina Nyquist, Marsha Michie, Megan A. Allyse</i>	73
3.2. ¿Qué piensan los padres ante los ensayos clínicos realizados en el síndrome de Down para mejorar la cognición y los problemas clínicos? <i>Kirsten M. Christensen, Margaret Hojlo, Anna Milliken, Nicole T. Baumer</i>	101
4. Consideraciones a tener en cuenta en los ensayos clínicos. <i>Sarah J. Hart, Jeannie Visootsak, Paul Tamburri, Patrick Phuong, Nicole Baumer, Maria-Clemencia Hernandez, Brian G. Skotko, Cesar Ochoa-Lubinoff, Xavier Liogier D'Ardhuy, Priya S. Kishnani, Gail A. Spiridigliozzi</i>	117

PRESENTACIÓN

La investigación sobre las alteraciones biológicas que aparecen en el ser humano como consecuencia de la presencia de un tercer cromosoma 21, o una parte de él, en sus células está alcanzando cotas inimaginables a lo largo de unas pocas decenas de años. Con el apoyo de las nuevas tecnologías de análisis celular y molecular y de la creación de modelos animales y humanos, se va desenredando –con no poco titubeo y esfuerzo– el hilo que nos puede conducir desde la definición minuciosa del genotipo a la expresión del fenotipo.

En este proceso de desvelamiento secuencial, surge inevitablemente la identificación de moléculas y mecanismos concretos que nos llevan a comprender el proceso por el que aparece el fenotipo. Y con ella, el reclamo tentador para la búsqueda de moléculas externas que, al incidir sobre esas moléculas y mecanismos que llamaremos dianas, consigan revertir o, al menos, mejorar la desviación causante del fenotipo.

De todas las desviaciones biológicas que aparecen en la trisomía 21 y conforman la patología que la acompaña, la más relevante y objeto de interés generalizado es la responsable de la aparición de la discapacidad intelectual. No sorprende, por tanto, que buena parte de la investigación vaya dirigida a desentrañar los procesos que conducen a las modificaciones cerebrales causantes de dicha discapacidad. Y consiguientemente, a identificar las dianas que puedan ser modificadas para restablecer su función mediante moléculas específicas, es decir, mediante fármacos que sean selectivos y seguros. Este es el panorama que está tratando de afrontar la moderna farmacoterapia del síndrome de Down.

Desde esta perspectiva, damos la bienvenida a un artículo de revisión firmado por tres prestigiosas figuras de la investigación neurobiológica, tanto básica como clínica, en el síndrome de Down. Su

presencia queda reforzada por el marco en el que el artículo ha sido publicado: en la colección internacional de *Annual Reviews* que es ávidamente leída y comentada en todo el mundo científico; en este caso, dentro de la serie que dedica anualmente a la Farmacología y Toxicología. Esto significa que el comité editorial que selecciona con mucho rigor los temas a ofrecer cada año, ha considerado que el tema de la utilización de fármacos en el síndrome de Down ha alcanzado un interés y una madurez que merecen su exposición y proyección a nivel universal en el presente año 2022. Estamos, pues, de enhorabuena.

Y, en consecuencia, la Fundación Iberoamericana Down21 ha hecho el esfuerzo de traducirlo íntegramente y darlo a conocer a través de sus medios de difusión gratuita.

Conviene hacer algunas precisiones. La revisión no aborda el tratamiento farmacológico de toda la patología que pueda acompañar al síndrome de Down –todos los fenotipos– sino exclusivamente se centra en la patología que afecta al cerebro. Se circunscribe prioritariamente a analizar las posibilidades farmacológicas para actuar sobre los procesos propios de su formación y constitución –etapas prenatal y postnatal– y sobre los procesos de su neurodegeneración en etapas más posteriores. Las primeras son claves para la organización y funcionamiento del cerebro, con repercusión para toda la vida. La última es clave para comprender la presencia acechante de la enfermedad de Alzheimer.

El nivel en el que la revisión se expresa es altamente científico, y ciertamente difícil de seguir y comprender en su totalidad para quienes no están familiarizados con la neurobiología moderna. Esto nos ha animado a elaborar e incorporar, en segundo lugar, un artículo que glosa la revisión original, y se centra en los hallazgos más importantes, en términos más asequibles, y en aspectos que requieren un comentario adicional.

Pero lo que, a primera vista, podría ser motivo de entusiasmo y aceptación generalizada, ha sido objeto de profundas reflexiones,

de dispersas opiniones y condiciones que es preciso tomar en consideración y nos obligan a profundizar sobre cuestiones complejas. Esta es la razón de que, en una tercera parte de este documento, ofrezcamos dos artículos publicados en estos dos últimos años en revistas internacionales, en los que padres de hijos con síndrome de Down muestran sus opiniones sobre la conveniencia y condiciones de las terapias farmacológicas, así como de la participación de sus hijos en los ensayos clínicos que indispensablemente han de ser llevados a cabo para comprobar la eficacia y la seguridad de cada futuro fármaco.

Creemos que, con todo ello, el lector interesado de habla española puede disponer de una visión completa sobre el estado de una cuestión que tanto nos concierne a cuantos estamos comprometidos en el mundo del síndrome de Down: desde la vertiente familiar, o desde el punto de vista profesional, o de ambos a la vez.

Fundación Iberoamericana Down21



FARMACOTERAPIA PRENATAL Y POSTNATAL EN EL SÍNDROME DE DOWN: LA BÚSQUEDA PARA PREVENIR Y MEJORAR EL NEURODESARROLLO Y LOS TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS

Renata Bartesaghi, Stefano Vicari, William C. Mobley

Prenatal and Postnatal Pharmacotherapy in Down Syndrome: The Search to Prevent or Ameliorate Neurodevelopmental and Neurodegenerative Disorders.

Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2022. 62:211–33. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-041521-103641>.

Resumen

Quienes tienen síndrome de Down —trisomía en el cromosoma 21— se ven generalmente afectados por la presencia de la disfunción cognitiva y de problemas de conducta en la niñez y vida adulta, y por la enfermedad de Alzheimer en la etapa más tardía de su envejecimiento precoz. Ningún tratamiento farmacológico actual, cuando se comprueban bien los datos, mejora estos cambios cognitivos y conductuales. Sin embargo, los avances que han surgido en la disponibilidad de modelos de roedores y modelos de células humanas resultan prometedores como fundamento para desarrollar estos tratamientos. La siguiente etapa lógica ha de ser disponer de un programa de investigación capaz de destacar la identificación de los genes sobreexpresados que, de forma constatable, contribuyen a generar las anomalías observadas en la cognición y la conducta en los sistemas modelo. La normalización de la expresión de estos genes nos ha de introducir en una era de tratamientos eficaces que puedan aplicarse a lo largo de la vida de las personas con síndrome de Down.

I. INTRODUCCIÓN: UNA ERA PRÓXIMA EN LOS TRATAMIENTOS DEL SÍNDROME DE DOWN

Se han realizado avances extraordinarios que han ido dirigidos a atender a quienes tienen síndrome de Down (SD) o trisomía 21, y que han definido de qué modo la más común de las aneuploidías ejerce su impacto sobre el crecimiento, el desarrollo y el envejecimiento. Descrita por John Langdom Down en 1866 (1), su origen cromosómico fue definido en 1959 por el grupo liderado por Lejeune (2,3), y la condición fue denominada como síndrome de Down en 1961 (4). Uno de cada 792 niños nacidos vivos en Estados Unidos fue diagnosticado con el SD (5); en la actualidad viven en USA unos 200.000. El SD se diagnostica posnatalmente por los cambios que se observan en la cara, las extremidades y la hipotonía muscular. Se estima que el cromosoma 21 (HSA21) contiene 233 genes codificadores de proteínas, 423 genes no codificadores de proteínas y 188 pseudogenes (6). La trisomía del HSA21 ocasiona el aumento en la expresión (sobreexpresión, sobreactuación) de muchos genes presentes en el HSA21 y en otros cromosomas, lo que da origen a sus característicos fenotipos. Quienes tienen SD se ven afectados, aunque de forma variable, por cardiopatías congénitas, alteraciones en el tracto digestivo, trastornos hematológicos que incluyen a distintos tipos de leucemia, hipotiroidismo, trastornos del sueño, alteraciones en la visión y la audición, etc. (7). La disfunción cognitiva es constante y su intensidad oscila entre moderada y grave (8-10). En las últimas décadas se han producido enormes cambios demográficos. La corrección quirúrgica de los defectos en las cardiopatías congénitas y la aplicación de los cuidados diarios han aumentado la longevidad desde una mediana de 25 años en 1983 a 60 años en 2013 (11-13). Este aumento de la longevidad ha ocasionado un aumento en los trastornos propios de la edad y en comorbilidades médicas, entre las que destaca la enfermedad de Alzheimer (9,14).

No existe un tratamiento capaz de modificar el síndrome de tal manera que mejore los trastornos cognitivos en los niños y adultos. No obstante, los nuevos métodos y modelos de la enfermedad están permitiendo descifrar las bases genéticas, moleculares y celulares de la disfunción cognitiva. En consecuencia, ha adquirido una importancia cada vez mayor la posibilidad de definir dianas terapéuticas precisas y de descubrir apropiadas intervenciones. Es por ello que presentamos aquí un panorama de los conocimientos actuales sobre la disfunción cognitiva en los bebés, niños y adultos con SD, y destacamos los esfuerzos y oportunidades de los estudios traslacionales. Está surgiendo todo un camino para desarrollar una terapéutica en el SD. Como puntos o criterios de referencia señalamos que: *(a)* todas las manifestaciones en el SD son debidas a la presencia de una copia extra de uno o más genes o elementos reguladores presentes en el HSA21, *(b)* los consiguientes cambios inducidos en el ambiente genético son complejos; *(c)* los factores ambientales (sociales, educativos, desarrollo, envejecimiento) interactúan con los cambios genéticos, y *(d)* las modificaciones que ocurren en el cerebro en desarrollo ejercen efectos que duran toda la vida. Otro criterio importante de referencia de cara a futuros tratamientos es que la población con SD muestra una variabilidad considerable en relación con las habilidades cognitivas y las manifestaciones de conducta. Esto exige crear cohortes en los ensayos en los que se informe sobre, y se controlen, las funciones en la línea de base. Aunque la complejidad nos frustre en nuestro intento de descubrir tratamientos, todo programa de investigación que identifique los genes cuya sobreactuación contribuya a demostrar una anomalía en la cognición y la conducta constituye de por sí un primer paso racional, un paso que ya se ha mostrado factible y razonable. Proponemos que los tratamientos que normalicen la expresión y la actuación de estos genes, la actividad de sus productos y las vías celulares en las que participan, o ambas, pueden abrir la puerta del éxito a una era de tratamientos para las personas con SD.

II. EL PERIODO PRENATAL: CAMBIOS EN EL CEREBRO DEL SÍNDROME DE DOWN EN DESARROLLO

Cambios generalizados en el desarrollo prenatal del cerebro

El arranque de la disfunción cognitiva y conductual en el SD empieza *in utero* debido a las desviaciones que aparecen en relación con lo normal durante el desarrollo temprano del cerebro. Hay una reducción global del volumen cerebral, especialmente en el cerebelo, tronco cerebral e hipocampo, con los correspondientes cambios en el número de células, su migración y su diferenciación (15, 16). Las neuronas corticales de carácter excitador y las células gliales se originan en las zonas ventriculares y subventriculares y migran hacia su destino final, en donde alcanzan su estructura madura y su función (diferenciación) (17). Las interneuronas son generadas en la eminencia gangliónica medial y caudal antes de migrar tangencialmente hacia la corteza (18). La neurogénesis comprende (a) la génesis de células a partir de las células neurales progenitoras (NPCs), (b) la adquisición de un fenotipo neuronal o glial, y (c) la muerte celular programada (apoptosis). La migración de las neuronas y células gliales jóvenes establece la arquitectura regional. Una vez migradas, las neuronas completan su diferenciación mediante el desarrollo de sus dendritas y axones y el establecimiento de las conexiones sinápticas; en algunas neuronas, las espinas dendríticas constituyen los sitios en donde se establece la sinapsis. El enroscamiento o envoltura de los axones largos con mielina mejora la velocidad de la conducción de los potenciales de acción. Son evidentes las desviaciones de cada uno de estos procesos en el cerebro con SD.

Génesis celular. En las semanas gestacionales 17-23, se aprecia que la proliferación celular está notablemente reducida

en los fetos con SD (-17% a -69% frente a los fetos control) en las zonas ventricular y subventricular, en algunas áreas del hipocampo y en el cerebelo (ver 15, 16). Como complemento de estos datos, los estudios *in vitro* muestran una alteración de la proliferación en neuroesferas generadas a partir de la corteza cerebral de fetos con SD y NPCs obtenidas de células madre humanas pluripotentes inducidas (hiPSCs) provenientes de personas con SD (19, 20; ver también 16). Curiosamente, se ha detectado un aumento en la génesis de interneuronas en hiPSCs de organoides cerebrales SD (21), un dato consistente con lo que ocurre en un modelo de SD (22).

Número de células y adquisición del fenotipo. En consonancia con la alteración de la proliferación, se detectó la reducción del número de células en el neocórtex, la región hipocámpica, el cerebelo (ver 16) y el tálamo (23) de fetos con SD (entre -22% y -39%). Además se detectó una disminución de neuronas y una mayor proporción de células con fenotipo astrogliial y oligodendrogliial en cerebros fetales de SD (24, 25), y en cultivos de NPCs derivados de fetos con SD o hiPSCs de SD (19, 25-28).

Muerte celular apoptótica. Son discordantes los resultados obtenidos sobre la muerte celular apoptótica en cerebros con SD y cultivos de NPCs con SD (20, 29; ver también 15).

Laminación cortical. Se aprecia una laminación retrasada y desorganizada, especialmente en las capas superficiales (30; ver también 15). Es posible que a ello contribuyan los defectos observados en la migración de neuronas GABAérgicas.

Dendritogénesis y espinogénesis. La hipotrofia dendrítica aparece primero a los 3-4 meses postnatales (32,33). De la misma forma, las neuronas en diferenciación obtenidas de cerebros fetales con SD o hiPSCs SD muestran una reducción en la longitud y número de neuritas (19, 20, 27, 28). Las neuronas corticales de fetos con SD tienen un número similar de espinas a las de los fetos control, pero en los recién nacidos y bebés mayo-

res se aprecian menos espinas, y espinas con alteraciones en su morfología (32).

Mielinización axónica. En los fetos con SD no se han apreciado defectos de mielinización. Sin embargo, en los bebés ya se aprecia un retraso a partir del primer mes, y con la edad se va haciendo más evidente la reducción en la densidad de fibras mielinizadas (34).

Conclusiones. En resumen, el cerebro fetal SD muestra desviaciones de la normalidad en la serie de procesos propios del desarrollo, que son los responsables del crecimiento y funcionamiento del cerebro. Contemplados en su conjunto, estas diferencias son congruentes con los cambios cognitivos y conductuales que se apreciarán a lo largo de la infancia y la adolescencia.

El periodo prenatal: Limitaciones, recursos y enfoques de los tratamientos

Los tratamientos que restablezcan el normal desarrollo del cerebro pueden tener efectos que duren toda la vida. Para descubrirlos, la investigación ha de afrontar dos limitaciones fundamentales. La primera es la ausencia de una comprensión global y detallada de los sucesos que constituyen la alteración en el desarrollo del cerebro SD. La segunda es la necesidad de tener la evidencia de qué genes presentes en exceso en HSA21 contribuyen a este desarrollo alterado y cuáles son los mecanismos subyacentes que lo inducen. Por tanto, será esencial aportar nuevos estudios en el cerebro fetal humano y en los modelos. Pese a esta limitación de nuestro conocimiento y de los cambios presentes en muchos procesos, destaca la neurogénesis como una primera diana importante cuya contribución a la cognición es fundamental. En consecuencia, merece que se preste atención a los estudios que se han enfocado a conocer los genes y los mecanismos que contribuyen a las alteraciones de la neurogénesis.

Estudios del cerebro fetal síndrome de Down. La limitación en la disponibilidad de material fetal ha condicionado que los estudios sobre la neurogénesis utilice un número pequeño de muestras, de momentos críticos en el desarrollo, o de ambos condicionamientos. Objetivo importante sería la creación de un potente y compartido biobanco [similar al US National Institutes of Health NeuroBioBank (<https://neurobiobank.nih.gov/>)], con el apoyo de datos clínicos, que utilizara los protocolos estandarizados para documentar el desarrollo del cerebro. El programa de investigación habría de concentrarse en los patrones temporoespaciales de la neurogénesis y gliogénesis. Podrían utilizarse métodos de secuenciación de núcleos para definir los subtipos neuronales y gliales, cambios de sondas en la expresión de genes en las subpoblaciones identificadas, y para identificar las vías que han sufrido una disregulación. Los recientes estudios avanzan importantes perspectivas (35). Sin duda, estudios de este tipo podrían ser un primer paso para articular la lógica de un tratamiento o tratamientos prenatales para recuperar la neurogénesis y el equilibrio entre ella y la gliogénesis. También importante sería la visión mediante imágenes del cerebro SD *in utero*, mediante técnicas MRI (36). Esta técnica puede demostrar su utilidad para definir el curso temporal y la distribución de los cambios que ocurran en la anatomía del cerebro e, indirectamente, para vigilar y seguir los tratamientos utilizados para reconducir la neurogénesis y el crecimiento del cerebro.

Modelos de síndrome de Down. Los estudios sobre tejido fetal se beneficiarán de la persistente investigación realizada en modelos animales y humanos del SD.

Modelos murinos. Se ha creado un gran número de modelos murinos de SD (37). El genoma de ratón contiene segmentos en su cromosoma 16 (Mmu16), Mmu17 y Mmu10 que albergan genes que están también presentes en el brazo largo del HSA21. En grado variable, los modelos específicos muestran rasgos o características

similares a los del SD. El ratón Ts65Dn fue el primer modelo rápidamente disponible; su genoma contiene unos 90 genes codificadores de proteínas que son ortólogos con los genes humanos. Este segmento se encuentra fusionado con el centrómero del Mmu17 y así está presente en un cromosoma que se separa libremente. Es el modelo más utilizado. Una de sus limitaciones es que lleva una copia extra de genes del Mmu17 que no comparten con el HSA21. Este y otros modelos presentan un emparejamiento imperfecto entre los genes humanos y murinos dentro de los segmentos sinténicos. Mediante ingeniería cromosómica los investigadores han elegido segmentos específicos para conseguir la duplicación o la delección, facilitando así la producción de muchos de los modelos que actualmente se utilizan para describir la correlación entre el genotipo y el fenotipo. Se han analizado también modelos transgénicos que sobreexpresan genes del HSA21; son posibles limitaciones el hecho de que los niveles de expresión no sean fisiológicos y la ausencia de otros genes trisómicos. Pese a estas limitaciones, las consideraciones actuales sobre genotipo-fenotipo en el SD provienen en buena parte de los modelos murinos, que permiten realizar estudios a lo largo de la vida y poseen la virtud de que nos podamos interrogar de manera incisiva sobre genes y mecanismos.

Gracias a estos modelos, los investigadores han progresado en descifrar el impacto de los genes triplicados sobre la neurogénesis y gliogénesis, la celularidad, la funcionalidad de vías intracelulares, la función neuronal y la cognición. Y no menos importante, han permitido realizar estudios de diversos agentes farmacológicos sobre los fenotipos del cerebro SD y el funcionamiento cognitivo. El resultado ha sido disponer de una base cada vez más racional para diseñar los ensayos clínicos en las personas con SD. Se espera que se sigan desarrollando nuevos modelos, como el ratón TcMAC21 que alberga una copia del HSA21 que se separa libremente (38). Por desgracia, en comparación con los estudios postnatales (ver 39-44), hasta la fecha, son escasos los estudios en

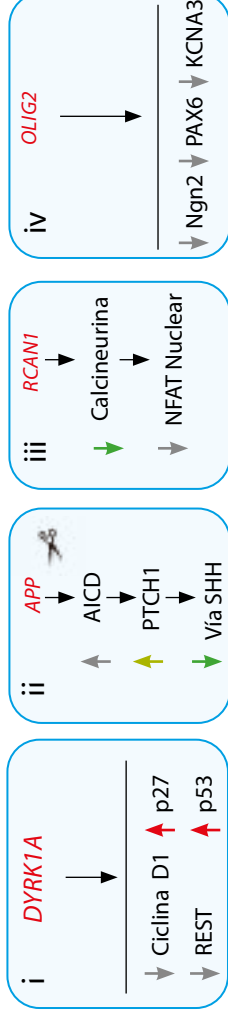
modelos animales que analizan el tratamiento durante el periodo prenatal (45, 46; ver también 40).

Modelos de células humanas. Los cerebros *postmortem* ofrecen una foto fija de los acontecimientos celulares y moleculares pero no una visión de la dinámica del desarrollo. El uso de modelos *in vitro* 2D y 3D de las NPCs derivadas de fetos SD o las hiPSCs ayuda a superar estas limitaciones (47) y ha confirmado la existencia de cambios en la neurogénesis y gliogénesis previamente observados en el material fetal (19, 20, 25, 27, 28, 48). Se necesitará utilizar cocultivos que abarcan neuronas, astrocitos y oligodendrocitos (49) para comprender las interacciones entre los distintos tipos de células. Los organoides cerebrales humanos que derivan de hiPSCs pueden servir también para modelar el desarrollo del cerebro (50, 51), y estudios en curso, no publicados y publicados (21), sugieren que los organoides SD aportarán información. Las limitaciones de los organoides incluyen la omisión de la oligodendroglia y células microgliales y la ausencia de la vascularización que aporta los nutrientes (47). Se están haciendo avances para abordar estas limitaciones (51). Un modelo que consiste en implantar injertos tisulares de NPCs generadas a partir de HiPSCs SD en el cerebro de ratón, puede representar una base adicional para captar la dinámica del desarrollo (52). Finalmente, el descubrimiento de que se puede mejorar la neurogénesis en células madre neurales derivadas de un paciente con SD mediante el silenciamiento de uno de los tres cromosomas HSA21 mediante la inserción del gen XIST (53) indica nuevas posibilidades futuras de que el tratamiento prenatal mejore la neurogénesis, así como, posiblemente, otras manifestaciones del desarrollo cerebral.

Genes y mecanismos: actuales perspectivas

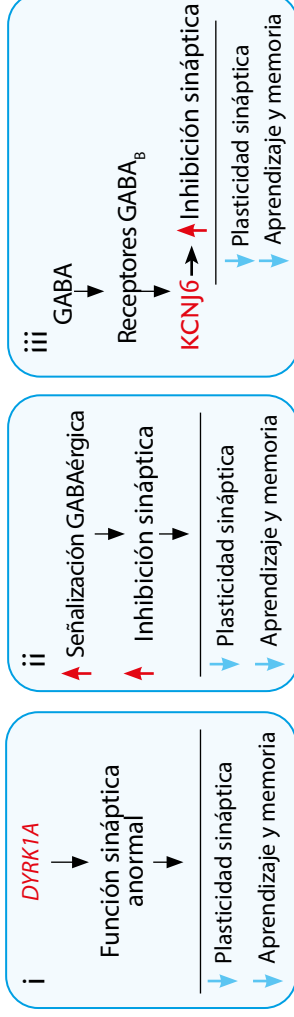
El gran número de genes triplicados y el hecho de que la triplicación del cromosoma 21 pueda transactivar (o transinhibir) los

a Período prenatal

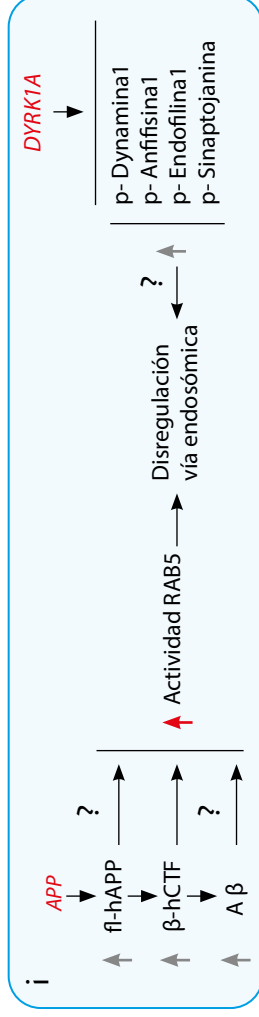


↕ Nivel proteínas ↕ Actividad ↕ Transcripción ✂ Ruptura

b Niñez y adolescencia



c Adulto



v Estrategia de tratamiento para rescate de la neurogénesis

Inhibición **DYRK1A**

iv Estrategias de tratamiento para normalizar función sináptica

- Inhibición **DYRK1A**
- Receptor GABA_A moduladores selectivos
- Antagonistas receptor GABA_B
- Reducción **KCNJ6**

ii Estrategias de tratamiento para normalización endosómica

- Reducción fl-hAPP
- Reducción β-hCTF y posiblemente Aβ
- Reducción de la actividad RAB5
- Inhibición **DYRK1A**

Figura 1. Genes del cromosoma 21 humano y sus mecanismos, a lo largo de la vida, como posibles dianas terapéuticas en el síndrome de Down.

1a) Genes clave triplicados que están implicados en las alteraciones tempranas de la neurogénesis en el SD, y posibles perspectivas de tratamiento. (i)

Sobreexpresión de *DYRK1A*: Reduce los niveles de ciclina D1, una proteína que promueve la transición de la fase G1 a la fase S; aumenta la actividad de p27 y p53, dos reguladores clave en la progresión del ciclo celular; y reduce los niveles de REST, un regulador clave de la pluripotencialidad y diferenciación neuronal. Todos estos efectos provocan una perturbación del ciclo celular y el escape o salida prematura del ciclo celular. (ii)

Sobreexpresión de *APP*. La ruptura de la proteína APP origina varios derivados, incluida AICD. Los niveles aumentados de AICD aumentan la transcripción del mRNA para PTCH1, un receptor SHH que mantiene reprimida la vía mitogénica SHH, por lo que dificulta la proliferación. (iii) La sobreexpresión de *RCAN1* inhibe la actividad de la calcineurina, una proteína fosfatasa que activa la transcripción del factor NFAT al desfosforilarlo. La excesiva inhibición de la calcineurina debida a la sobreexpresión de *RCAN1* mantiene a NFAT en el estado de fosforilación, e impide por tanto su translocación al núcleo y sus efectos proneurogénicos. (iv) La sobreexpresión del factor de transcripción OLIG2 provoca la regulación a la baja de los factores de especificación neuronal, incluidos Ngn2 y PAX6, e inhibe la expresión de *KCNA3*, un canal de K⁺ que influye en el crecimiento celular y en la diferenciación de los progenitores neurales. Los datos disponibles señalan al incremento de la dosis de los genes *DYRK1A* y *APP* como determinante particularmente crítico en el fallo de la neurogénesis en el SD. Hasta ahora se han investigado menos extensamente los papeles de *RCAN1* y *OLIG2* (para más detalles ver 16 y 54). (v) Perspectivas de tratamiento.

Los datos obtenidos en modelos animales muestran que los tratamientos dirigidos a las vías que dependen de *DYRK1A* y *APP* restauran plenamente la neurogénesis. Los tratamientos dirigidos al APP y las vías que de él dependen son atractivos, pero en la actualidad *DYRK1A* es el gen candidato de elección, siendo su inhibición una posibilidad atractiva.

1b) Genes clave triplicados y vías implicadas en la reducción de la plasticidad sináptica y el aprendizaje en el SD, y perspectivas de tratamientos. (i)

Sobreexpresión de *DYRK1A*. Esta sobreexpresión en modelos animales de SD provoca reducción de la plasticidad sináptica y defectos en el aprendizaje y la memoria. (ii) Señalización GABAérgica. Los incrementos en la señalización GABAérgica a través de los receptores GABA_A y GABA_B están vinculados con una reducción en la plasticidad sináptica y aprendizaje en modelos animales de SD. (iii) Sobreexpresión de *KCNJ6*. La señalización mediante receptores GABA_B está mediada por los canales de K⁺ rectificadores de corriente interna, en los que una de sus subunidades está codificada por *KCNJ6*. El consiguiente aumento en la inhibición es responsable de la disminución de

la plasticidad sináptica y de los déficit de aprendizaje y memoria en modelos murinos de SD. (iv) Perspectivas de tratamiento. Se recomiendan diversos abordajes. Podrían considerarse los siguientes: La inhibición de DYRK1A, los antagonistas y/o moduladores de los receptores GABA_A y los antagonistas de los receptores GABA_B, y la reducción de la expresión de *KCNJ6*.

1c) Genes clave triplicados y vías posiblemente implicadas en la disregulación endosómica en la EA y SD, y perspectivas de tratamientos.(i) Sobreexpresión de APP y DYRK1A. El producto β -hCTF de fl-hAPP induce activación de RAB5 (es decir, aumento de los niveles de RAB5-GTP) y, por este mecanismo, ejerce una disregulación de la vía endosómica, lo que termina en una reducción del transporte de la señalización neurotrófica y, probablemente, un conjunto de otros cambios lesivos para la función neuronal. Queda por investigar si fl-hAPP, el producto A β , o ambos activan también RAB5. *DYRK1A* actual sobre diversas proteínas que regulan la endocitosis; el aumento de la actividad DYRK1A puede exacerbar más los cambios en la función endosómica. (ii) Perspectivas de tratamiento. Se consideran fundamentados varios abordajes: 1) Tratamientos que reducen los niveles de fl-hAPP y sus productos. O bien se podría intentar reducir los niveles o la actividad de β -hCTF. Tiene que demostrarse todavía si la función endosómica es normalizada al reducir los niveles de péptidos A β mediante la modulación de la γ -secretasa o mediante abordajes inmunes. 2) Reducir los niveles de RAB5-GTP, posiblemente mediante reducción de los niveles de su mRNA. 3) Podrían explorarse los efectos de la inhibición de DYRK1A. En todos los paneles, los nombres en cursiva indican un gen; en letra románica indican proteína o mRNA.

Abreviaturas. A β , amiloide- β ; AICD, dominio intracelular de APP; APP, proteína precursora de amiloide; β -hCTF, fragmento C-terminal β de fl-hAPP; DYRK1A, tirosina- quinasa 1A de especificidad dual; fl-hAPP, APP humana en su completa longitud; GABA, ácido γ -aminobutírico; KCN-3: Canal de K⁺, de voltaje; KCNJ6, canal rectificador de potasio activado por proteína G; NFAT, factor nuclear de células T activadas; Ngn2, neurogenina 2; OLIG2; factor 2 de transcripción de oligodendrocitos; p27, quinasa inhibidora 1B dependiente de ciclina; p53, fosfoproteína 953; PAX6, paired box 6; PTCH1, gen patched; RAB5, proteína RAB-5 relacionada con Ras; RAB5-GTP, Rab-5 unida a guanosina trifosfato (forma activada); RCAN1, regulador de la calcineurina; REST, factor silenciador restrictivo de neuronas; SHH, Sonic hedgehog.

genes de otros cromosomas hace particularmente difícil identificar los genes que alteran el desarrollo del cerebro. Con todo, el conocimiento del papel de algunos de los genes triplicados en el cerebro normal, corroborado por los resultados obtenidos en los modelos SD, ha descubierto a algunos muy posibles culpables, entre los cuales algunos son muy fuertes candidatos. A la cabeza, la reducción de la proliferación de precursores neuronales señala a los genes *DYRK1A*, *APP*, *RCAN1* y *OLIG1/2* (figura 1A).

En cada uno, la sobreexpresión ocasiona la desregulación de los factores reguladores del ciclo celular y la salida prematura del ciclo celular (20, 25; ver también 16, 54). Los genes *APP*, *IFNAR1/2*, *IFNGR2*, *IL10RB* y *DYRK1A* son candidatos para la alteración de la neurogénesis y su desplazamiento gliogénico en NPCsSD mediante la hiperactivación de la vía JAK-STAT (ver 16, 55). Frente a la neurogénesis, el aumento de la apoptosis puede ser atribuido a la sobreexpresión de *ETS2*, *S100 β* , *APP*, *SOD1*, *RCAN1* y *PREP1*; cada uno puede aumentar la actividad o transcripción de factores proapoptóticos (ver 16).

Imaginar un camino para descubrir dianas en el intento de tratar anomalías del desarrollo en el síndrome de Down

Las actuales perspectivas y modelos son suficientes como para sugerir la existencia de una trayectoria que sea capaz de contrarrestar las anomalías de la estructura y función cerebrales, con el foco puesto en la neurogénesis. Por complejo que sea el ambiente genético en el SD, sigue siendo verdad que la sobreexpresión de genes individuales impactan vigorosamente sobre los fenotipos. Teniendo esto presente, podemos preguntarnos cuáles se pueden identificar como necesarios para que falle la neurogénesis. De los candidatos arriba mencionados, el *DYRK1A* es el más explorado en los modelos animales y en los ensayos clínicos porque parece ser un determinante clave en el fracaso de la neurogénesis (ver

56). Por tanto, los compuestos que inhiban la actividad de la kinaasa DYRK1A podrían resultar eficaces. De hecho, el tratamiento con galato de epigallocatequina (EGCG), un inhibidor natural (aunque no selectivo) de DYRK1A (57), mejoró la neurogénesis postnatal y la conducta en ratones Ts65Dn, pero estos efectos no permanecieron una vez cesado el tratamiento (58). Aunque sus resultados inconsistentes cuestionan los efectos beneficiosos de la EGCG, la evidencia de que Algernon, un inhibidor sintético de DYRK1A, restaura la corticogénesis en embriones Ts1Cje (45) ha impulsado nuevos intentos. De acuerdo con ello recomendamos un programa de investigación mediante el cual: (a) se centre en la neurogénesis en los modelos animales y humanos para definir la contribución de *DYRK1A*; (b) una vez confirmada, se usen los mismos modelos para comprobar los actuales y nuevos productos para restaurar la neurogénesis, incluidos los inhibidores de moléculas pequeñas, las nuevas tecnologías centradas en el RNA [p. ej., pequeños RNA de interferencia (siRNA)]; (c) en modelos murinos de SD se definan las dosis óptimas y los momentos de la fase prenatal de tratamiento, y se examinen los efectos y repercusiones sobre el desarrollo del cerebro, así como los efectos adversos en el feto y en la madre; y (d) los productos más prometedores pasen al ensayo clínico. Realizar una campaña para contrarrestar las deficiencias de la neurogénesis avala la mejoría que podemos conseguir en el desarrollo posterior del cerebro.

Consideraciones éticas en relación con el tratamiento prenatal

Los actuales estudios de investigación claramente aseguran la posibilidad práctica de realizar ensayos clínicos en las personas con SD. Mediante las pruebas de cribado prenatal, es posible identificar los fetos con SD, lo que abre la posibilidad de realizar ensayos clínicos durante el embarazo. Sin embargo, el posible tratamiento origina importantes preocupaciones éticas. ¿Es ético tratar

a una persona durante el periodo fetal? Considerando que el feto es vulnerable, las terapias estarían justificadas éticamente sólo en el caso de que no haya impedimentos en términos de seguridad (p. ej., teratogenia y toxicidad), se compruebe que aportan una posible eficacia con respecto a la mejoría de la salud y de la calidad de vida de la persona tratada, y sean seguros y tolerables para la madre. Pero ¿quién representa al feto en la decisión de si se le administra el tratamiento o no? ¿Son sólo los padres, o será necesario asignar un representante del feto? ¿Es ético administrar a madres embarazadas un tratamiento del que no se benefician directamente? Estas y otras cuestiones exigen una profunda discusión. Aun cuando es mucho lo que resta por aprender sobre los beneficios que podrían aportarse en un tratamiento prenatal, creemos que es llegado el momento, ya maduro, de convocar un análisis de amplio recorrido sobre la ética, un análisis que involucre a la comunidad SD (asociaciones de padres y profesionales), a los investigadores que estudian el SD, a los profesionales de la ética, y a la sociedad en su conjunto, incluidas las agencias gubernamentales.

III. EL CEREBRO DEL SÍNDROME DE DOWN EN LA NIÑEZ Y PRIMERAS ETAPAS DE LA ADULTEZ

Funciones cognitivas y comorbilidad psiquiátrica en niños y adultos jóvenes con síndrome de Down

Durante los últimos 75 años, se ha investigado intensamente sobre el desarrollo y la función de la cognición de las personas con SD. Las tablas 1 y 2 resumen los rasgos clave en los niños y jóvenes adultos. Las diferencias en la memoria a corto y largo plazo, la atención, la flexibilidad cognitiva, el lenguaje y la conducta distinguen a los individuos con SD de los niños y jóvenes adultos con desarrollo ordinario así como de los que tienen otros tipos de

Tabla 1. Funciones cognitivas en niños y jóvenes adultos con síndrome de Down

FUNCIONES COGNITIVAS	PERFIL
CI	Media de CIs: 50; desde 30 a 70 (61)
Memoria	<p data-bbox="337 221 360 1058">Alteración en relación con grupos DO emparejados por EM y otros grupos con DI (62)</p> <p data-bbox="366 1107 389 1286">Memoria verbal a corto plazo</p> <p data-bbox="418 1075 470 1286">Memoria no verbal a corto plazo</p> <p data-bbox="499 1107 551 1286">Memoria verbal a largo plazo</p> <p data-bbox="580 1075 631 1286">Memoria no verbal a largo plazo</p> <p data-bbox="681 1107 704 1286">Memoria implícita</p>
Lenguaje	<p data-bbox="739 448 762 1058">El lenguaje expresivo está más afectado que el receptivo (67)</p> <p data-bbox="818 132 872 1058">Peor funcionamiento en tareas comprensivas y expresivas que niños DO de la misma EM (67) Particular alteración en la expresión y comprensión (67)</p>

Percepción visoespacial	Construcción visoespacial	La ejecución de tareas de diseño de bloques es conforme con el nivel cognitivo; similar a la de otros grupos DI; mejor que en niños con WS. Variable en tareas de copiar imágenes (68)
	Rotación mental	Menos precisa que grupos DO de similar EM (68)
	Clausura: capacidad para integrar información parcial en un todo, y viceversa	Alteración en relación con grupos DO emparejados por EM Peor que otros grupos DI (p. ej., FXS) (68)
	Orientarse y tomar dirección correcta	Particularmente pobre en comparación con grupos DO y otros grupos DI (68)

Funciones ejecutivas

Atención	Alteración en mantener la atención auditiva y en la visual selectiva (69)
Planificación	Precisión comparable pero mayor tiempo de ejecución que los grupos de similar EM (69)
Cambiar	Peor funcionamiento que grupos DO y otros grupos DI en los cambios verbales (69)
Inhibición	Alteración en la modalidad verbal Menos grave el déficit en la inhibición visual (69)
Memoria operativa (de trabajo)	Alteración importante en comparación con personas DO; resultados inconstantes en su comparación con otros grupos DI (69)

Abreviaturas: CI, cociente de inteligencia; DI, discapacidad intelectual; DO: desarrollo ordinario (típico); EM: edad mental; FXS, síndrome X-frágil; WS: síndrome de Williams.

discapacidad intelectual. Los cambios que se observan guardan relación con las dispersas anomalías presentes en el cerebro, la reducción del volumen cerebral en su conjunto, del cerebelo y el hipocampo, de la sustancia gris y blanca en diversas regiones corticales (59). Estos cambios van asociados a una disfunción sináptica (las interconexiones) con la correspondiente alteración en la conectividad (60) y en la función de circuitos a los que ella sirve. Esencial para avanzar en la definición de los mecanismos moleculares y celulares y en el descubrimiento de posibles tratamientos es el establecer comprobadas asociaciones entre los

Tabla 2. Comorbilidad psiquiátrica en niños y jóvenes adultos con síndrome de Down

COMORBILIDAD PSIQUIÁTRICA	SÍNTOMAS
Prevalencia	Aumento de prevalencia en los problemas de conducta y salud mental en comparación con la población general Menor riesgo de psicopatología en comparación con niños con otras formas de DI (70)
Trayectorias durante el desarrollo	Altas tasas de hiperactividad, impulsividad, rabietas y agitación En la adolescencia: disminución de las conductas externalizadas y aumento de las internalizadas como son el retraimiento social, la depresión y la ansiedad (70)
Rasgos asociados	Resultados variables sobre la relación entre el grado de DI y la conducta problemática (71)

Abreviaturas: DI, discapacidad intelectual

fenotipos clínicos y las funciones de los diversos circuitos que los fundamentan.

El fundamento para elegir terapias dirigida a las funciones cognitivas

La farmacoterapia cognitiva en el SD se encuentra en una etapa de desarrollo; hasta ahora, ningún intento ha demostrado obtener un beneficio clínico significativo. Por desgracia, en muchos casos, la base en que se fundamentaba el tratamiento era débil, el número de sujetos en los ensayos era limitado, y las mediciones para valorar los resultados ni eran sensibles ni eran específicas de los problemas propios del SD. Surge la pregunta: ¿cuáles serían los abordajes o enfoques válidos en niños y adultos jóvenes? Habrán de priorizarse los mecanismos fisiopatológicos responsables de los fenotipos clínicamente significativos. Siendo la neurogénesis un fenómeno prenatal, y aunque la actividad continúe en el hipocampo y en las regiones que siguen produciendo neuronas destinadas postnatalmente al bulbo olfatorio, y conseguida la terminación de la migración neuronal, los enfoques más atractivos son los dirigidos a mejorar la diferenciación neuronal y la formación de sinapsis. Por supuesto, la maduración de las sinapsis y la mielinización de los axones son fenómenos eminentemente postnatales, con modificaciones dinámicas en la función sináptica a lo largo de toda la vida. ¿Qué genes relacionados con la sinapsis y qué mecanismos han de ser priorizados? Al revisar los estudios recientes en modelos postnatales destacan varias posibilidades (39, 41-44, 56). Uno de estos genes es el *DYRK1A*, cuyos numerosos sustratos y funciones relacionadas sugieren que desempeña un papel fundamental en la función sináptica (56) (figura 1b). Por tanto, las terapias que tengan como diana el reducir la expresión y actividad de este gen pueden mostrar su utilidad. Hay otras posibilidades atractivas como dianas de la terapia postnatal. Como se ha suge-

rido en los tratamientos prenatales, es necesario centrarse en los genes del HSA21 cuya sobreexpresión es responsable de los fenotipos neuronales: son los que han de servir como productivo punto de partida.

Datos obtenidos a partir de estudios preclínicos y clínicos

Los estudios preclínicos y clínicos sugieren que los tratamientos que tienen como diana el *DYRK1A*, la neurogénesis y los sistemas de neurotransmisores pueden ejercer efectos beneficiosos sobre las funciones cognitivas en el SD.

Tratamientos cuya diana es el *DYRK1A*. La normalización de la dosis génica de *DYRK1A* en los modelos de ratón Ts65Dn y Dp16 mejoró la memoria operativa (de trabajo) y la memoria en contexto de miedo, y recuperó la potenciación a largo plazo (LTP) en el hipocampo, que es una medición del aprendizaje y memoria a nivel celular (72, 73). Numerosos productos químicos son candidatos para actuar sobre aspectos diferentes de la función del *DYRK1A*: harmina, EGCG, INDY, BINDY, FINDY, Leucettina L41 y ALGERNON (ver 56, 74). La EGCG, una catequina presente en el té verde que inhibe de manera no competitiva la actividad de la kinasa *DYRK1A*, fue utilizada para tratar a ratones Ts65Dn recién nacidos, provocando un aumento en la neurogénesis postnatal y un aumento de la inmunorreactividad de las proteínas sinápticas (sinaptofisina y PSD95) en la corteza y el hipocampo, normalizando estos parámetros (58). En ratones adultos jóvenes Ts65Dn (3 meses de edad), la EGCG añadida al agua de bebida durante 30 días mejoró la memoria espacial y la memoria de reconocimiento de objetos (75). Sin embargo, la administración de la misma dosis de EGCG para tratar a ratones más jóvenes (28 días) durante 44 días fracasó en la demostración de beneficio alguno y fue asociada con efectos perjudiciales en su esqueleto (76). Se llevó a cabo un ensayo clínico piloto irrefutable en jóvenes adultos con SD: a un

grupo se le asignó la EGCG ($n = 13$) y a otro el placebo ($n = 16$). El tratamiento durante 3 meses evidenció mejoría en memoria visual (75). De la Torre et al. (77) llevaron a cabo un estudio de seguimiento en Fase II en los jóvenes adultos con SD, asignados aleatoriamente en un ensayo doble-ciego, controlado con placebo, para comparar la EGCG a la que se añadió enriquecimiento cognitivo ($n = 43$) con placebo más enriquecimiento cognitivo ($n = 41$). El grupo de EGCG más enriquecimiento fue significativamente diferente del grupo placebo a los 12 meses en los tests de: (a) memoria visual inmediata (diferencias medias ajustadas de los cambios a partir de la línea de base entre ambos tratamientos = 6,23 [95% intervalo de confianza (CI), 0,31-12,14], un cambio del 6,23% con respecto a la puntuación completa de la escala), (b) función ejecutiva (referida exclusivamente al control inhibitorio) [diferencias medias ajustadas de los cambios a partir de la línea de base entre ambos tratamientos = 0,48 (95% CI, 0,02-0,93), un cambio del 3% con respecto a la puntuación completa de la escala], y (c) conducta adaptativa (referida a habilidades académicas funcionales) [diferencias medias ajustadas de los cambios a partir de la línea de base entre ambos tratamientos = 5,49 (95% CI, 2,13-8,86), un cambio del 7% con respecto a la puntuación completa de la escala]. Por tanto, los cambios fueron muy modestos; además, los efectos sólo se apreciaron en una minoría de las pruebas de evaluación. El tratamiento fue seguro y bien tolerado (77). La interpretación de estas mejorías se ve oscurecida por el hecho de que la EGCG fue combinada con enriquecimiento cognitivo. Quizás, una limitación aún más significativa a la hora de interpretar estos resultados sea el hecho de que las acciones de la EGCG no se limiten a su acción sobre DYRK1A. Se necesitarán nuevos estudios en ratones y en personas para demostrar su seguridad y eficacia, a poder ser con inhibidores de DYRK1A más específicos y potentes. No obstante, los actuales hallazgos avalan el valor potencial de estos esfuerzos.

Tratamientos cuya diana es la neurogénesis postnatal.

Se ha demostrado que la administración de P7C3 (un aminopropil carbazol) (78), la fluoxetina, o el litio recuperan la neurogénesis postnatal y funciones cognitivas en ratones Ts65Dn (79). Se han aprobado tanto la fluoxetina como el litio para otras indicaciones en la clínica humana, y está en marcha un ensayo clínico con fluoxetina en el SD (EudraCT número 2011-001556-11).

Tratamientos cuya diana es la neurotransmisión. Basándose en los datos que demuestran que el cerebro SD tiene un funcionamiento aberrante de los sistemas GABAérgico, glutamatergico y colinérgico, algunos estudios han tratado de comprobar si la manipulación farmacológica de estos sistemas se traduce en un beneficio de la conducta.

Sistema GABAérgico. Los estudios en el ratón Ts65Dn y otros modelos murinos señalan al aumento de la neurotransmisión GABAérgica como responsable de la reducción de la LTP (80). La administración de antagonistas no selectivos GABA_A, como es el pentilinetetrazol (PTZ), recuperó los déficit en LTP y memoria en el ratón Ts65Dn (81-83). Aunque los efectos ansiogénicos y proconvulsivantes del PTZ no favorecen su empleo en ensayos clínicos, se llevó a cabo un ensayo clínico (ACTRN12612000652875) con este producto en jóvenes adultos con SD (13-35 años) para evaluar sus habilidades cognitivas y conductuales antes y después del tratamiento; los resultados no se han publicado todavía.

La administración de un selectivo modulador negativo alostérico (NAM) de la subunidad $\alpha 51A$ del receptor GABA_A a ratones Ts65Dn recuperó la plasticidad sináptica en hipocampo y el aprendizaje espacial, y aumentó la neurogénesis en hipocampo. Se ensayó la eficacia del basmisanil, un NAM del receptor $\alpha 5$ de GABA_A, en un estudio doble ciego, controlado con placebo (NCT020224789). No se observaron efectos significativos en la cognición o en las conductas adaptativas (42). En el ratón Ts65Dn hay datos de que exista excitación mediada por el receptor GABA_A,

en lugar de inhibición, debida a alteraciones en el cotransportador 1 Na-K-Cl (NKCC1). La bumetanida, un inhibidor de NKCC1 con acción diurética, suprimió las corrientes excitadoras mediadas por el receptor GABA_A y recuperó la LTP y los déficits de memoria (85). Está en marcha un ensayo clínico con bumetanida en niños y adolescentes con SD (EudraCT número 2015-005780-16).

Los estudios sobre la señalización del receptor GABA_B en ratones Ts65Dn mostraron un aumento de la señalización, y que compuestos que antagonizan la inhibición mediada por GABA_B recuperaban la plasticidad sináptica y la memoria a largo plazo (81). El incremento en la señalización del receptor GABA_B podría ser debido a un aumento en la activación subsiguiente a partir de los canales de potasio que contienen la subunidad Kir3.2 (Girk2). Las subunidades Kir3.2 son codificadas por *Kcnj6*, un gen murino que también está presente en el HSA21. La normalización genética del número de copias de *Kcnj6* restauró la LTP en hipocampo y la memoria a largo plazo (86). Los tratamientos que van dirigidos a la neurotransmisión GABAérgica son prometedores, como lo serían también los que van dirigidos a reducir selectivamente la actividad KCNJ6.

Sistema glutamatérgico. Los enfoques dirigidos hacia la transmisión glutamatérgica se han centrado en el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). El tratamiento con la memantina, antagonista del receptor NMDA, mejoró varias pruebas relacionadas con la cognición en el ratón Ts65Dn (39, 87). Un estudio piloto en adultos jóvenes con SD mostró que la memantina se toleraba bien y conseguía una mejoría parcial del aprendizaje (88). Está en activo un estudio clínico de seguimiento para valorar los efectos de la memantina en adolescentes y adultos con SD (NCT02304302).

Sistema colinérgico. Aunque la neurotransmisión colinérgica juega su papel en el aprendizaje y la memoria (89), son relativamente escasos los estudios que han probado compuestos colinérgicos.

gicos en los modelos de SD (ver 39). En ensayos clínicos, Heller et al. (90, 91) llevaron a cabo un ensayo clínico no aleatorizado, abierto, de 20 semanas con rivastigmina, un inhibidor de la colinesterasa, en 11 niños con SD. Mejoró significativamente el lenguaje expresivo y ciertas mediciones de la memoria y la atención (90), pero no se apreciaron mejorías significativas en los participantes que eligieron recibir rivastigmina a largo plazo frente a quienes decidieron interrumpir el fármaco tras el periodo inicial del estudio (91). En otro estudio de 12 semanas, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo, se empleó donepezilo (otro inhibidor de la colinesterasa) en 123 jóvenes adultos con SD de 18 a 35 años de edad. Las puntuaciones de las medidas de resultado primario para la cognición mejoraron significativamente sobre las de la línea de base tanto en el grupo donepezilo como en el control, sin que hubiera diferencias significativas entre ambos grupos (92). En otro estudio multicéntrico de 10 semanas, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo, para valorar la eficacia y seguridad del donepezilo en 129 chicos con SD (10-17 años) y afectación leve a moderada de la cognición, en el que se analizaron diversas variables de la función cognitiva y de la conducta, no se detectó beneficio alguno (93). No se constata actualmente ventaja alguna en los tratamientos que incrementan los niveles de acetilcolina en los niños y adultos jóvenes con SD.

Tratamientos cuya diana es el estrés oxidativo. Los estudios realizados en el ratón TS65Dn demostraron que el suplemento de α -tocoferol o de vitamina E mejoraba el estrés oxidativo y conseguía mejorar la cognición (94). Lockrow et al. (95) trataron ratones Ts65Dn jóvenes adultos con α -tocoferol y apreciaron una mejoría en la memoria operativa, y atenuaron la patología de la neuronas colinérgicas septales. Los estudios realizados con α -tocoferol y antioxidantes han fracasado en el intento de conseguir mejorías en la cognición de niños y jóvenes adultos con SD (ver 96). En un estudio en bebés con SD menores de 7 meses a los que

se administró durante 18 meses una dieta completada diariamente con antioxidantes, incluido el α -tocoferol, no se consiguió resultado beneficioso alguno en el desarrollo psicomotor o la adquisición del lenguaje. Los resultados no mejoraron con la adición de ácido fólico. Hasta la fecha no se ha conseguido ninguna mejoría clínica cuando se ha tomado como diana el estrés oxidativo, ni en niños ni en adultos. Quizá los estudios futuros se beneficien si se definen mejor los orígenes del estrés oxidativo y los tratamientos que los abordan de manera específica.

Dianas terapéuticas para la comorbilidad psiquiátrica

Pueden aparecer trastornos psiquiátricos conjuntamente con la discapacidad intelectual. No tienen por qué estar necesariamente ligados a la discapacidad intelectual (es decir, no tienen por qué ser consecuencia obligada), por lo que han de ser considerados como tratables.

Perspectiva general y fundamentos. Son frecuentes los cambios en el estado de ánimo y en la conducta de las personas con SD, que con frecuencia causan preocupación en sus padres y cuidadores (97). Si se consiguiera definir los cambios que se producen en la estructura sináptica de los circuitos que se muestran activos en la regulación del estado de ánimo, eso ayudaría a avanzar en su tratamiento. Pero son pocos los estudios en los modelos murinos del SD que hayan abordado cambios en la conducta y el ánimo y sus respuestas al tratamiento (ver 37). En cuanto al estudio en modelos, la marcada prevalencia de las comorbilidades psiquiátricas contrasta con la escasa investigación centrada en los tratamientos psicofarmacológicos para el SD. Ciertamente, los datos de que disponemos consisten principalmente de informes de caso único y series de casos. Sólo hay publicados dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados sobre la conducta y el estado de ánimo en el SD (98, 99).

Datos obtenidos a partir de estudios clínicos. Los estudios clínicos muestran que el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), el trastorno de espectro autista (TEA), los trastornos de ánimo, la psicosis y la regresión son comorbilidades psiquiátricas con una cierta y diversa prevalencia en el SD.

Trastorno por déficit de atención e hiperactividad. La prevalencia del TDAH en el SD oscila entre el 31 y 43,9% (100). Capone et al. (99) aportaron datos sobre la eficacia de la guanfacina para reducir los síntomas del TDAH en niños con SD. Teniendo en cuenta la prevalencia de la sintomatología TDAH y su impacto sobre el funcionamiento cotidiano, se echan en falta nuevos estudios sobre posibles medicamentos que alivien este trastorno en la población con SD.

Trastorno del espectro autista. La prevalencia de TEA en el SD es del 7 al 19% (101). Constituye un reto el diagnóstico de TEA en niños con SD, en los que se superponen algunos de los síntomas típicos del TEA, como son las conductas repetitivas. De los datos disponibles, se acepta que el tratamiento con risperidona reduce las conductas disruptivas y las autolesiones (98).

Trastornos del ánimo. La prevalencia de los trastornos del ánimo en el SD oscila entre 0 y 11% (102, 103). El síntoma de depresión más frecuentemente observado en los adultos parece ser la disminución del interés (104, 105). Los datos publicados muestran que los antidepresivos y la terapia electroconvulsiva son eficaces en los adolescentes y adultos jóvenes con SD (106). No se ha abordado la farmacoterapia en los trastornos bipolares en personas jóvenes con SD.

Psicosis. Dykens et al. (71) describieron una prevalencia de psicosis del 35% en una muestra de adolescentes y adultos jóvenes con SD, señalando que se veía más frecuentemente en mujeres. Los informes de caso único y series de casos indican que los antipsicóticos típicos son útiles por lo general, aunque muestran problemas de tolerabilidad. Ha sido señalada la utilidad de la amitriptilina (106).

Regresión. Se trata de un diagnóstico relativamente reciente, y se refiere a una situación que se caracteriza por una disminución en el lenguaje y en la actividad psicomotora, con pérdida de autonomía y de las habilidades de la vida diaria; su comienzo suele ser hacia el final de la decena (107). Son pocos los datos sobre los tratamientos en la regresión y catatonía; algunos hallazgos sugieren el posible papel de la inmunoterapia en la mejoría de síntomas (106, 108). En cuanto a la psicofarmacoterapia, han de tenerse presentes los problemas de los efectos secundarios y de tolerabilidad. Se necesitan más estudios que avalen los tratamientos realmente eficaces.

Imaginar un camino para descubrir dianas en el intento de tratar anomalías en la cognición y conducta en el síndrome de Down

Considerando los múltiples fracasos en los estudios sobre los tratamientos en los niños y jóvenes adultos, proponemos que la neurogénesis y la función sináptica postnatales son dianas importantes a considerar en los próximos estudios. En un programa de investigación que sea sólido se ha de considerar a los genes que se encuentren sobreexpresados, cuyos productos impactan de forma demostrable sobre la neurogénesis postnatal, la estructura y función de la sinapsis, o sobre ambas, en los modelos murinos y en los sistemas de modelos humanos. Habría que trasladar esas observaciones a tratamientos que tengan como diana específica la expresión del gen, sus productos y las vías mediante las cuales participan, a base de probar los actuales productos o el descubrimiento de otros nuevos, para someterlos a ensayos clínicos. Los actuales datos señalan como candidatos a *DYRK1A*, *KCNJ6* (Figura 1b), y posiblemente *SOD1*. Los inhibidores de *DYRK1A* que sean específicos y potentes pueden mejorar las posibilidades de éxito, y se han de promover nuevos abordajes a *KCNJ6* y el estrés oxidativo.

De los datos obtenidos en sistemas de modelo sobre la alteración de la neurotransmisión GABAérgica se deduce que pueden resultar terapéuticas las medidas dirigidas a reconducir la señalización de las vías GABAérgicas. Y si en el SD se aprecia el papel que los cambios de la función inmune pueden ejercer sobre la cognición, puede sugerirse la búsqueda de productos que interfieran los genes que codifican receptores de interferón (109). Aunque no se ha acertado hasta ahora en constatar algún efecto provocado por la acción sobre la transmisión glutamatérgica y colinérgica, son sistemas sobre los que se debe seguir investigando. Por último, dada la importancia de los trastornos de conducta, será importante continuar explorando y valorando la seguridad y eficacia de los tratamientos actuales en este tipo de trastornos.

IV. DEFINIR LOS TRATAMIENTOS QUE IMPIDAN LA PRESENCIA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN EL SÍNDROME DE DOWN

La enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down

Las personas con SD tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer (EA), estando presente la patología¹ propia de esta enfermedad prácticamente en todas ellas hacia los 40 años;

¹**Nota del Ed.** Es preciso tener en cuenta que en español el término “patología” es sinónimo de enfermedad. En la *literatura* médica inglesa, “pathology” hace referencia a la visión del tejido obtenida en la anatomía patológica, no a la enfermedad en sí. Por eso, en el caso presente hay que diferenciar esas lesiones cerebrales observadas anatomopatológicamente que acompañan a la enfermedad de Alzheimer (placas amiloides, ovillos neurofibrilares), de la enfermedad propiamente dicha que sólo se diagnostica cuando se inicia la demencia. En el SD todos, a partir de los 40 años, muestran las lesiones cerebrales con mayor o menor extensión, pero no todos desarrollan demencia o la desarrollan años más tarde.

la media de edad para el diagnóstico de demencia es de 56 años, y más del 80% se ven afectadas a la edad de 69 años (8, 110-114). En el SD, la copia extra del gen codificador de la proteína precursora de amiloide (*hAPP*) es necesaria para que aparezca la EA (EA-SD). La *hAPP* se encuentra altamente expresada en las neuronas del sistema nervioso central. La proteína *hAPP* completa en su longitud (fl-*hAPP*) es la precursora de los péptidos β -amiloides ($A\beta$) que se acumulan en las placas amiloides. La demostración absoluta de que el aumento de la dosis del gen *hAPP* es esencial para el desarrollo de la EA-SD viene ofrecida por los datos de casos en los que las personas que eran parcialmente trisómicas en el HSA21 (es decir, portaban sólo dos copias del gen *hAPP*) no mostraban ni patología ni demencia, incluso en edad anciana (115, 116). Se ha asociado el aumento del número de copias *hAPP* a algunos casos de EA familiar (117-119). A pesar de las muchas semejanzas clínicas y patológicas entre la EA y la EA-SD (9, 14), deben ser consideradas algunas diferencias en los mecanismos subyacentes moleculares y celulares. Son muy evidentes los datos que abogan por la formulación de la hipótesis amiloide en la EA, según la cual los productos de péptidos $A\beta$ derivados de APP inducen la patogenicidad (120). Puesto que en el cerebro SD están aumentadas las especies $A\beta$, incluidas en las placas amiloides (121), es posible que ocurran los mismos eventos patogénicos en la EA-SD. Sin embargo, no está claro si $A\beta$ es el único producto APP implicado. De hecho, en la EA-SD hay un aumento en los niveles de $A\beta$ junto con un incremento en los niveles de otros productos APP. Además, la EA surge en el contexto de una sobreexpresión de otros genes del HSA21. En consecuencia, la hipótesis amiloide de la EA es sólo un mecanismo más para explicar el impacto del aumento de la dosis génica APP en la EA-SD.

Todavía no se ha esclarecido de qué manera la dosis génica de APP ocasiona la EA-SD, pero los estudios sobre la patogenicidad de la EA señalan varios mecanismos como posibles (120, 122, 123), que

podrían ser inducidos. Algo importante, los estudios de sistemas modelo *in vitro* e *in vivo* convergen con los estudios en material humano al señalar que el incremento de copias del gen *APP* juega un papel esencial (124, 125). Se ha examinado las posibles contribuciones del aumento de los niveles de fl-hAPP, su fragmento C-terminal de 99 aminoácidos (β -hCTF) y los productos péptido A β de fl-hAPP (126-133). Se ha comprobado el papel del β -hCTF en la activación de la GTP-asa pequeña Rab-5, que ocasiona la prolongación de los endosomas tempranos (126, 128-130). Otros productos APP, incluidos fl-hAPP y A β , pueden contribuir también al alargamiento de los endosomas (128), aunque esto no está confirmado (ver 127). La disregulación del sistema endosómico puede jugar un incisivo papel al comprometer el transporte axónico de las señales neurotróficas desplazado en los endosomas (126, 128). Sin duda, el tráfico axónico de los endosomas portadores de señales es esencial para mantener la función neuronal (ver revisiones en 127, 134). Tanto *in vitro* como *in vivo*, los endosomas alargados por el incremento de la actividad Rab5, fueron menos eficaces en el transporte de las señales neurotróficas (124, 128). La neurodegeneración en un modelo de ratón SD guardó correlación con las reducciones en el transporte endosómico mediadas por la dosis génica del APP (124). En apoyo de una vinculación entre el aumento de la dosis de APP y la disfunción endosómica, un estudio reciente mostró que al reducir fl-mAPP de ratón y los fragmentos C-terminales de ratón en el modelo Ts65Dn, se restablecían los niveles normales de la actividad Rab-5, de la proteína tau, y se restauraban los déficit en la activación de los receptores TrkB del factor neurotrófico derivado del cerebro (135). Nixon et al. (126) ampliaron recientemente estos y anteriores hallazgos mostrando que, al forzar incrementos en la actividad de Rab-5, se conseguía un alargamiento endosómico, reducción de la LTP, reducción de la señalización AKT, aumento de p-tau y degeneración de las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal. Tomados en su conjunto,

los datos sugieren la posibilidad de que fenotipos propios de la EA en la EA-SD están vinculados a la disfunción del sistema endosómico. Se necesitan más estudios para dilucidar de qué modo los productos APP actúan para inducir la patogenia.

Prevenir y tratar la enfermedad de Alzheimer en quienes tienen síndrome de Down: enfoques actuales y futuros, y tiempos oportunos.

Puesto que el aumento de la dosis del gen *APP* es necesario para que aparezca la EA-SD, un enfoque lógico para prevenirla sería conseguir reducir a la normalidad los productos surgidos de *APP*. El mRNA del *APP* podría ser atacado específicamente por un oligonucleótido antisentido o mediante siRNAs. Tratamientos con moléculas pequeñas para reducir la traslación del mRNA hacia fl-hAPP, como se ha descrito recientemente (135), puede resultar útil. La ruptura de fl-hAPP por la β -secretasa (BACE) produce el β -hCTF; y la posterior ruptura de β -hCTF por la γ -secretasa origina el péptido A β (123). Los inhibidores de BACE reducen los niveles de β -hCTF, pero los recientes ensayos clínicos que utilizaron inhibidores de BACE en la EA fracasaron debido a su inutilidad, o a la toxicidad, o a ambas; algunos pacientes empeoraron el declive cognitivo (137-139). Una medida alternativa para reducir la presencia de péptidos A β tóxicos utiliza a los moduladores de la γ -secretasa (GSMs) que, al acelerar la actividad de la enzima, reducen los niveles de A β 42 y A β 40 (140). En estudios preclínicos en ratones PSAPP, candidatos GSM redujeron los niveles de ambos péptidos en plasma y cerebro e impidieron la deposición de placas en ratones jóvenes (141).

Por último, se puede actuar sobre los péptidos A β y oligómeros tóxicos utilizando la inmunoterapia. En estudios actualmente en activo en personas con EA, están siendo analizados varios anticuerpos monoclonales (136), uno de los cuales ha sido aprobado

recientemente por la FDA. Dada la alta incidencia de angiopatía amiloide en el SD (10), la vinculación entre el amiloide vascular y las anomalías de imagen relacionadas con el amiloide (ARIAs) (142), y el aumento significativo de ARIAs en los tratados con algunos anticuerpos monoclonales frente al A β (143), ha de tenerse mucha precaución con respecto a estos tratamientos en quienes tienen SD. De manera ideal, habrán de usarse solamente una vez que se haya demostrado que son seguros y eficaces en ensayos clínicos cuidadosamente controlados, en personas con SD en riesgo de desarrollar la EA. Utilizando un enfoque diferente, también de tipo inmune, se ha terminado recientemente un ensayo en fase Ib con una vacuna frente a A β en adultos con SD; se espera próximamente un informe sobre los hallazgos, pero los datos de que se dispone, ya públicos, indican su seguridad y tolerabilidad.

Los datos sobre el aumento de la activación de Rab5 y la disfunción ribosómica sugieren que también puede resultar beneficioso el reducir los niveles de Rab5, posiblemente mediante oligonucleótidos antisentido. Por último, y en el contexto de la disfunción endosómica, DYRK1A surge de nuevo como posible diana. Ciertamente, entre sus sustratos se encuentran el fl-APP y la presenilina. La presenilina es un componente del complejo γ -secretasa que rompe los CTFs de la fl-hAPP; la romper el β -hCTF, este complejo produce A β . Además, DYRK1A afecta a numerosas proteínas implicadas en la regulación de la endocitosis (56) (Figura 1 c).

Se han descrito estudios sobre otros posibles tratamientos para la EA-SD. El ELNDO05, o esciloinositol, tiene efectos antiagregantes sobre el amiloide, un hallazgo que impulsó a realizar un ensayo clínico Fase II de 4 semanas, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 23 adultos con SD entre 18 y 45 años que no tenían demencia. El tratamiento fue seguro, pero el número pequeño de participantes y la corta duración pueden haber contribuido a la ausencia de efectos sobre las mediciones de cognición y conducta (144).

Atendiendo a la pérdida de neuronas colinérgicas y los efectos positivos en la EA, se llevaron a cabo ensayos con los inhibidores de la colinesterasa donepezilo, rivastagmina y galantamina en adultos con SD. Los trabajos evaluados por *Cochrane Database of Systematic Reviews* incluyeron sólo los ensayos aleatorizados y controlados con placebo. Fue probado el donepezilo en un estudio pequeño ($n = 30$), de 24 semanas, en la EA-SD. Los efectos adversos (diarrea, insomnio, náuseas y fatiga) fueron más frecuentes en el grupo donepezilo. Aunque se sugirió que consiguiera cierto beneficio, no se apreciaron diferencias significativas en los resultados referidos a la cognición y la conducta (145). Ninguno de los ensayos realizados con rivastigmina o galantamina cumplieron los criterios para su evaluación (146, 147). Hanney et al. (148) examinaron otro fármaco que se utiliza para tratar la EA: evaluaron los efectos de la memantina en un ensayo aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo en 173 pacientes con SD mayores de 40 años durante 52 semanas. No se apreció mejoría en los resultados cognitivos o funcionales. Por consiguiente, los beneficios de los inhibidores de la colinesterasa y la memantina que se observan en la EA no han podido ser confirmados en las personas con EA-SD. Ciertas observaciones sobre la pérdida de neuronas del locus coeruleus (de naturaleza noradrenérgica) en el ratón Ts65Dn motivaron realizar estudios sobre la recuperación de los niveles de noradrenalina y su correspondiente señalización mediante L-treo-3,4-dihidroxifenilserina (L-DOPS) / carbidopa y fármacos agonistas β -adrenérgicos; ambos recursos son capaces de revertir los déficit contextuales de aprendizaje (125). Hasta donde sabemos, ningún ensayo clínico en ancianos con SD se han realizado para estudiar la eficacia de estos productos.

Centrándose en el estrés oxidativo, se realizó durante 2 años un estudio aleatorizado, doble-ciego, controlado por placebo en 53 personas con EA-SD que recibieron por vía oral una combinación de α -tocoferol, ácido ascórbico y ácido α -lipoico. El tratamiento

fue bien tolerado pero no se advirtió mejoría ni en la cognición ni en la velocidad de declive (149). Igualmente, en un ensayo en adultos con SD mayores de 50 años tratados con α -tocoferol durante 3 años no consiguió enlentecer la progresión del declive cognitivo (150).

De modo ideal, debería iniciarse el tratamiento de la EA-SD antes de que comenzara algún trastorno (es decir, una prevención primaria). La aparición reciente de biomarcadores clínicos pueden favorecer una intervención temprana (151-153). Es de destacar que estos hallazgos recientes sobre biomarcadores sugieren que la progresión de la enfermedad guarda relación con la edad (154), lo que va a permitir realizar ensayos en los que se reclute a las personas sobre la base de la edad, consiguiendo cohortes emparejadas según la etapa en que se encuentre la enfermedad. Los ensayos clínicos requieren mediciones precisas y sensibles de la cognición. Los actuales avances son prometedores (155), pero será esencial disponer de mediciones validadas. Aun cuando no debemos subestimar los problemas para realizar ensayos clínicos en la EA-SD, la elaboración de nuevas formas de medición y la capacidad de reunir cohortes dispuestas para el ensayo resultan alentadoras. Ayudará mucho el disponer de nuevos diseños del ensayo clínico, y la insistencia en conseguir tratamientos con un perfil de toxicidad favorable a largo plazo.

V. RESUMEN Y CONCLUSIONES: UN PASO ADELANTE EN LOS TRATAMIENTOS PARA EL SÍNDROME DE DOWN

Aunque no se han aprobado tratamientos dirigidos específicamente para el SD, nuestra revisión señala varios avances que marcan su futura terapéutica. El creciente conocimiento del panorama genético del SD, la disponibilidad de mejores sistemas de modelos en roedores y humanos, y el desarrollo de tratamientos que se dirijan a los genes y sus mecanismos de una manera es-

pecífica, hacen prometedora la perspectiva de descubrir nuevas formas de tratamiento. Es ineludible comprender que el aumento de la expresión de específicos genes del HSA21 resulta indispensable para que aparezcan determinados fenotipos propios del SD; eso refuerza el argumento para llevar a cabo en los sistemas de modelos aquella investigación que tome como dianas a los genes en los que se ha demostrado que su sobreexpresión contribuye definitivamente a los fenotipos. Hay un reparo: la normalización de la expresión de esos genes puede resultar ineficaz si ya se han desencadenado algunas consecuencias que son irreversibles. Este reparo puede ser específico para un determinado gen pero todavía no ha sido adecuadamente comprobado. De ahí se deduce que debemos aplicar el tratamiento lo más tempranamente posible. En cuanto a la utilización de los actuales tratamientos sintomáticos que se están prescribiendo a personas con SD, es indispensable que se compruebe claramente el grado de su eficacia y de su tolerabilidad a largo plazo.

A la hora de suscribir nuevos tratamientos, recomendamos: *(a)* desarrollar sistemas de medida del crecimiento del cerebro durante el periodo fetal; *(b)* desarrollar sistemas de medición específicos para el SD, para evaluar la cognición y la conducta a lo largo de la vida; *(c)* descubrir biomarcadores de la función cerebral en el SD; *(d)* reunir cohortes suficientes para estudiar la historia natural tanto de las personas jóvenes como de las adultas; *(e)* constituir centros de excelencia clínica e investigadora para el SD; *(f)* incrementar el número y utilidad de los sistemas de modelos, incluidos los primates no humanos; y *(g)* implicar a la academia y a la industria en el descubrimiento de tratamientos y en el diseño de ensayos clínicos. Estas próximas etapas nos han de introducir en una nueva era de tratamientos eficaces para el síndrome de Down.

BIBLIOGRAFÍA

1. Down J.L.H. 1995 (1866). Observations on an ethnic classification of idiots. *Ment. Retard.* 33:54–56
2. Lejeune J, Gauthier M, Turpin R. 1959. *Les chromosomes humains en culture de tissus* [Human chromosomes in tissue cultures]. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* 248:602–3
3. Gautier M. 2009. *Cinquantenaire de la trisomie 21: retour sur une découverte* [Fiftieth anniversary of the trisomy 21: return on a discovery]. *Med. Sci.* 25:311–15
4. Allen G, Benda CE, Book JA, Carter CO, Ford CE, et al. 1961. Mongolism. *Am. J. Hum. Genet.* 13:426
5. de Graaf G, Buckley F, Skotko BG. 2015. Estimates of the live births, natural losses, and elective terminations with Down syndrome in the United States. *Am. J. Med. Genet. A* 167A:756–67
6. Antonarakis SE, Skotko BG, Rafii MS, Strydom A, Pape SE, et al. 2020. Down syndrome. *Nat. Rev. Dis. Primers* 6:9
7. Bull MJ. 2020. Down syndrome. *N. Engl. J. Med.* 382:2344–52
8. Zigman WB. 2013. Atypical aging in Down syndrome. *Dev. Disabil. Res. Rev.* 18:51–67
9. Ballard C, Mobley W, Hardy J, Williams G, Corbett A. 2016. Dementia in Down's syndrome. *Lancet Neurol.* 15:622–36
10. Lott IT, Head E. 2019. Dementia in Down syndrome: unique insights for Alzheimer disease research. *Nat. Rev. Neurol.* 15:135–47
11. Bayen E, Possin KL, Chen Y, de Langavant LC, Yaffe K. 2018. Prevalence of aging, dementia, and multimorbidity in older adults with Down syndrome. *JAMA Neurol.* 75:1399–406
12. Englund A, Jonsson B, Zander CS, Gustafsson J, Annerén G. 2013. Changes in mortality and causes of death in the Swedish Down syndrome population. *Am. J. Med. Genet. A* 161A:642–49
13. Yang Q, Rasmussen SA, Friedman JM. 2002. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. *Lancet* 359:1019–25
14. Wiseman FK, Al-Janabi T, Hardy J, Karmiloff-Smith A, Nizetic D, et al. 2015. A genetic cause of Alzheimer disease: mechanistic insights from Down syndrome. *Nat. Rev. Neurosci.* 16:564–74
15. Bartesaghi R, Guidi S, Ciani E. 2011. Is it possible to improve neurodevelopmental abnormalities in Down syndrome? *Rev. Neurosci.* 22:419–55
16. Stagni F, Giacomini A, Emili M, Guidi S, Bartesaghi R. 2018. Neurogenesis impairment: an early developmental defect in Down syndrome. *Free Radic. Biol. Med.* 114:15–32
17. Noctor SC, Martínez-Cerdeño V, Ivic L, Kriegstein AR. 2004. Cortical neurons arise in symmetric and asymmetric division zones and migrate through specific phases. *Nat. Neurosci.* 7:136–44

18. Marin O. 2013. Cellular and molecular mechanisms controlling the migration of neocortical interneurons. *Eur. J. Neurosci.* 38:2019–29
19. Hibaoui Y, Grad I, Letourneau A, Sailani MR, Dahoun S, et al. 2014. Modelling and rescuing neurodevelopmental defect of Down syndrome using induced pluripotent stem cells from monozygotic twins discordant for trisomy 21. *EMBO Mol. Med.* 6:259–77
20. Sobol M, Klar J, Laan L, Shahsavani M, Schuster J, et al. 2019. Transcriptome and proteome profiling of neural induced pluripotent stem cells from individuals with Down syndrome disclose dynamic dysregulations of key pathways and cellular functions. *Mol. Neurobiol.* 56:7113–27
21. Xu R, Brawner AT, Li S, Liu J, Kim H, et al. 2019. OLIG2 drives abnormal neurodevelopmental phenotypes in human iPSC-based organoid and chimeric mouse models of Down syndrome. bioRxiv 462739. <https://doi.org/10.1101/462739>
22. Chakrabarti L, Best TK, Cramer NP, Carney RSE, Isaac JTR, et al. 2010. *Olig1* and *Olig2* triplication causes developmental brain defects in Down syndrome. *Nat. Neurosci.* 13:927–34
23. Stagni F, Giacomini A, Emili M, Uguagliati B, Bonasoni MP, et al. 2020. Neuroanatomical alterations in higher-order thalamic nuclei of fetuses with Down syndrome. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 194:105870
24. Guidi S, Bonasoni P, Ceccarelli C, Santini D, Gualtieri F, et al. 2008. Neurogenesis impairment and increased cell death reduce total neuron number in the hippocampal region of fetuses with Down syndrome. *Brain Pathol.* 18:180–97
25. Lu J, Lian G, Zhou H, Esposito G, Steardo L, et al. 2012. OLIG2 over-expression impairs proliferation of human Down syndrome neural progenitors. *Hum. Mol. Genet.* 21:2330–40
26. Lu HE, Yang YC, Chen SM, Su HL, Huang PC, et al. 2013. Modeling neurogenesis impairment in Down syndrome with induced pluripotent stem cells from Trisomy 21 amniotic fluid cells. *Exp. Cell Res.* 319:498–505
27. Bahn S, Mimmack M, Ryan M, Caldwell MA, Jauniaux E, et al. 2002. Neuronal target genes of the neuron-restrictive silencer factor in neurospheres derived from fetuses with Down's syndrome: a gene expression study. *Lancet* 359:310–15
28. Chen C, Jiang P, Xue H, Peterson SE, Tran HT, et al. 2014. Role of astroglia in Down's syndrome revealed by patient-derived human-induced pluripotent stem cells. *Nat. Commun.* 5:4430
29. Bhattacharyya A, McMillan E, Chen SI, Wallace K, Svendsen CN. 2009. A critical period in cortical interneuron neurogenesis in Down syndrome revealed by human neural progenitor cells. *Dev. Neurosci.* 31:497–510
30. Guidi S, Giacomini A, Stagni F, Emili M, Uguagliati B, et al. 2018. Abnormal development of the inferior temporal region in fetuses with Down syndrome. *Brain Pathol.* 28:986–98

31. Huo H-Q, Qu Z-Y, Yuan F, Ma L, Yao L, et al. 2018. Modeling Down syndrome with patient iPSCs reveals cellular and migration deficits of GABAergic neurons. *Stem Cell Rep.* 10:1251–66
32. Takashima S, Becker LE, Armstrong DL, Chan F. 1981. Abnormal neuronal development in the visual cortex of the human fetus and infant with Down's syndrome: a quantitative and qualitative Golgi study. *Brain Res.* 225:1–21
33. Becker LE, Armstrong DL, Chan F. 1986. Dendritic atrophy in children with Down's syndrome. *Ann. Neurol.* 20:520–26
34. Abraham H, Vincze A, Veszpremi B, Kravjak A, Gomori E, et al. 2011. Impaired myelination of the human hippocampal formation in Down syndrome. *Int. J. Dev. Neurosci.* 30:147–58
35. Mathys H, Davila-Velderrain J, Peng Z, Gao F, Mohammadi S, et al. 2019. Single-cell transcriptomic analysis of Alzheimer's disease. *Nature* 570:332–37
36. Tarui T, Im K, Madan N, Madankumar R, Skotko BG, et al. 2020. Quantitative MRI analyses of regional brain growth in living fetuses with Down syndrome. *Cereb. Cortex* 30:382–90
37. Hérault Y, Delabar JM, Fisher EMC, Tybulewicz VLJ, Yu E, Brault V. 2017. Rodent models in Down syndrome research: impact and future opportunities. *Dis. Model. Mech.* 10:1165–86
38. Kazuki Y, Gao FJ, Li Y, Moyer AJ, Devenney B, et al. 2020. A non-mosaic transchromosomal mouse model of Down syndrome carrying the long arm of human chromosome 21. *eLife* 9:e56223
39. Costa ACS, Scott-McKean JJ. 2013. Prospects for improving brain function in individuals with Down syndrome. *CNS Drugs* 27:679–702
40. Stagni F, Giacomini A, Guidi S, Ciani E, Bartesaghi R. 2015. Timing of therapies for Down syndrome: the sooner, the better. *Front. Behav. Neurosci.* 9:265
41. Gardiner KJ. 2015. Pharmacological approaches to improving cognitive function in Down syndrome: current status and considerations. *Drug Des. Dev. Ther.* 9:103–25
42. Rueda N, Flórez J, Dierssen M, Martínez-Cué C. 2020. Translational validity and implications of pharmacotherapies in preclinical models of Down syndrome. *Prog. Brain Res.* 251:245–68
43. Vacca RA, Bawari S, Valenti D, Tewari D, Nabavi SF, et al. 2019. Down syndrome: neurobiological alterations and therapeutic targets. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 98:234–55
44. Hart SJ, Visootsak J, Tamburri P, Phuong P, Baumer N, et al. 2017. Pharmacological interventions to improve cognition and adaptive functioning in Down syndrome: strides to date. *Am. J. Med. Genet. A* 173:3029–41
45. Nakano-Kobayashi A, Awaya T, Kii I, Sumida Y, Okuno Y, et al. 2017. Prenatal neurogenesis induction therapy normalizes brain structure and function in Down syndrome mice. *PNAS* 114:10268–73
46. Stagni F, Uguagliati B, Emili M, Giacomini A, Bartesaghi R, Guidi S. 2021. The flavonoid 7,8-DHF fosters prenatal brain proliferation poten-

- cy in a mouse model of Down syndrome. *Sci. Rep.* 11:6300
47. Gough G, O'Brien NL, Alic I, Goh PA, Yeap YJ, et al. 2020. Modeling Down syndrome in cells: from stem cells to organoids. *Prog. Brain Res.* 251:55–90
 48. Lu J, Esposito G, Scuderi C, Steardo L, Delli-Bovi LC, et al. 2011. S100B and APP promote a gliocentric shift and impaired neurogenesis in Down syndrome neural progenitors. *PLOS ONE* 6:e22126
 49. Enright HA, Lam D, Sebastian A, Sales AP, Cadena J, et al. 2020. Functional and transcriptional characterization of complex neuronal co-cultures. *Sci. Rep.* 10:11007
 50. Tambalo M, Lodato S. 2020. Brain organoids: human 3D models to investigate neuronal circuits assembly, function and dysfunction. *Brain Res.* 1746:147028
 51. Papaspyropoulos A, Tsolaki M, Foroglou N, Pantazaki AA. 2020. Modeling and targeting Alzheimer's disease with organoids. *Front. Pharmacol.* 11:396
 52. Real R, Peter M, Trabalza A, Khan S, Smith MA, et al. 2018. In vivo modeling of human neuron dynamics and Down syndrome. *Science* 362:eaau1810
 53. Czereminski JT, Lawrence JB. 2020. Silencing trisomy 21 with *XIST* in neural stem cells promotes neuronal differentiation. *Dev. Cell* 52:294–308.e3
 54. Kurabayashi N, Nguyen MD, Sanada K. 2019. Triple play of DYRK1A kinase in cortical progenitor cells of Trisomy 21. *Neurosci. Res.* 138:19–25
 55. Reiche L, Küry P, Göttle P. 2019. Aberrant oligodendrogenesis in Down syndrome: shift in gliogenesis? *Cells* 8:1591
 56. Arbones ML, Thomazeau A, Nakano-Kobayashi A, Hagiwara M, Delabar JM. 2019. DYRK1A and cognition: a lifelong relationship. *Pharmacol. Ther.* 194:199–221
 57. Jarhad DB, Mashelkar KK, Kim HR, Noh M, Jeong LS. 2018. Dual-specificity tyrosine phosphorylation regulated kinase 1A (DYRK1A) inhibitors as potential therapeutics. *J. Med. Chem.* 61:9791–810
 58. Stagni F, Giacomini A, Emili M, Trazzi S, Guidi S, et al. 2016. Short- and long-term effects of neonatal pharmacotherapy with epigallocatechin-3-gallate on hippocampal development in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome. *Neuroscience* 333:277–301
 59. Hamner T, Udhmani MD, Osipowicz KZ, Lee NR. 2018. Pediatric brain development in Down syndrome: a field in its infancy. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 24:966–76
 60. Figueroa-Jimenez MD, Cañete-Massé C, Carbó-Carreté M, Zarabozo-Hurtado D, Peró-Cebollero M, et al. 2021. Resting-state default mode network connectivity in young individuals with Down syndrome. *Brain Behav.* 11:e01905
 61. Vicari S, Bellucci S, Carlesimo GA. 2005. Visual and spatial long-term memory: differential pattern of impairments in Williams and Down syndromes. *Dev. Med. Child Neurol.* 47:305–11

62. Godfrey M, Lee NR. 2020. A comprehensive examination of the memory profile of youth with Down syndrome in comparison to typically developing peers. *Child Neuropsychol.* 26:721–38
63. Pennington BF, Moon J, Edgin J, Stedron J, Nadel L. 2003. The neuropsychology of Down syndrome: evidence for hippocampal dysfunction. *Child Dev.* 74:75–93
64. Byrne A, MacDonald J, Buckley S. 2002. Reading, language and memory skills: a comparative longitudinal study of children with Down syndrome and their mainstream peers. *Br. J. Educ. Psychol.* 72:513–29
65. Jarrold C, Baddeley AD, Phillips C. 2007. Long-term memory for verbal and visual information in Down syndrome and Williams syndrome: performance on the Doors and People test. *Cortex* 43:233–47
66. Vicari S. 2001. Implicit versus explicit memory function in children with Down and Williams syndrome. *Down Syndr. Res. Pract.* 7:35–40
67. Grieco J, Pulsifer M, Seligsohn K, Skotko B, Schwartz A. 2015. Down syndrome: cognitive and behavioral functioning across the lifespan. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 169:135–49
68. Yang Y, Conners FA, Merrill EC. 2014. Visuo-spatial ability in individuals with Down syndrome: Is it really a strength? *Res. Dev. Disabil.* 35:1473–500
69. Tungate AS, Conners FA. 2021. Executive function in Down syndrome: a meta-analysis. *Res. Dev. Disabil.* 108:103802
70. Capone G, Goyal P, Ares W, Lannigan E. 2006. Neurobehavioral disorders in children, adolescents, and young adults with Down syndrome. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 142C:158–72
71. Dykens EM, Shah B, Davis B, Baker C, Fife T, Fitzpatrick J. 2015. Psychiatric disorders in adolescents and young adults with Down syndrome and other intellectual disabilities. *J. Neurodev. Disord.* 7:9
72. García-Cerro S, Martínez P, Vidal V, Corrales A, Flórez J, et al. 2014. Overexpression of Dyrk1A is implicated in several cognitive, electrophysiological and neuromorphological alterations found in a mouse model of Down syndrome. *PLOS ONE* 9:e106572
73. Jiang X, Liu C, Yu T, Zhang L, Meng K, et al. 2015. Genetic dissection of the Down syndrome critical region. *Hum. Mol. Genet.* 24:6540–51
74. Martínez Cué C, Dierssen M. 2020. Plasticity as a therapeutic target for improving cognition and behavior in Down syndrome. *Prog. Brain Res.* 251:269–302
75. De la Torre R, De Sola S, Pons M, Duchon A, de Lagran MM, et al. 2014. Epigallocatechin-3-gallate, a DYRK1A inhibitor, rescues cognitive deficits in Down syndrome mouse models and in humans. *Mol. Nutr. Food Res.* 58:278–88
76. Stringer M, Abeysekera I, Thomas J, LaCombe J, Stancombe K, et al. 2017. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) consumption in the Ts65Dn model of Down syndrome fails to improve behavioral deficits and is detrimental to skeletal phenotypes. *Physiol. Behav.* 177:230–41

77. De la Torre R, de Sola S, Hernandez G, Farre M, Pujol J, et al. 2016. Safety and efficacy of cognitive training plus epigallocatechin-3-gallate in young adults with Down's syndrome (TESDAD): a doubleblind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 15:801–10
78. Latchney SE, Jaramillo TC, Rivera PD, Eisch AJ, Powell CM. 2015. Chronic P7C3 treatment restores hippocampal neurogenesis. *Neurosci. Lett.* 591:86–92
79. Bianchi P, Ciani E, Contestabile A, Guidi S, Bartesaghi R. 2010. Lithium restores neurogenesis in the subventricular zone of the Ts65Dn mouse, a model for Down syndrome. *Brain Pathol.* 20:106–18
80. Kleschevnikov AM, Belichenko PV, Villar AJ, Epstein CJ, Malenka RC, Mobley WC. 2004. Hippocampal long-term potentiation suppressed by increased inhibition in the Ts65Dn mouse, a genetic model of Down syndrome. *J. Neurosci.* 24:8153–60
81. Kleschevnikov AM, Belichenko PV, Gall J, George L, Nosheny R, et al. 2012. Increased efficiency of the GABAA and GABAB receptor-mediated neurotransmission in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome. *Neurobiol. Dis.* 45:683–91
82. Fernandez F, Morishita W, Zuniga E, Nguyen J, Blank M, et al. 2007. Pharmacotherapy for cognitive impairment in a mouse model of Down syndrome. *Nat. Neurosci.* 10:411–13
83. Rueda N, Flórez J, Martínez-Cué C. 2008. Chronic pentylenetetrazole but not donepezil treatment rescues spatial cognition in Ts65Dn mice, a model for Down syndrome. *Neurosci. Lett.* 433:22–27
84. Braudeau J, Delatour B, Duchon A, Pereira PL, Dauphinot L, et al. 2011. Specific targeting of the GABAA receptor $\alpha 5$ subtype by a selective inverse agonist restores cognitive deficits in Down syndrome mice. *J. Psychopharmacol.* 25:1030–42
85. Deidda G, Parrini M, Naskar S, Bozarth IF, Contestabile A, Canceda L. 2015. Reversing excitatory GABAAR signaling restores synaptic plasticity and memory in a mouse model of Down syndrome. *Nat. Med.* 21:318–26
86. Kleschevnikov AM, Yu J, Kim J, Lysenko LV, Zeng Z, et al. 2017. Evidence that increased *Kcnj6* gene dose is necessary for deficits in behavior and dentate gyrus synaptic plasticity in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome. *Neurobiol. Dis.* 103:1–10
87. Costa ACS, Scott-McKean JJ, Stasko MR. 2008. Acute injections of the NMDA receptor antagonist memantine rescue performance deficits of the Ts65Dn mouse model of Down syndrome on a fear conditioning test. *Neuropsychopharmacology* 33:1624–32
88. Boada R, Hutaff-Lee C, Schrader A, Weitzenkamp D, Benke TA, et al. 2012. Antagonism of NMDA receptors as a potential treatment for Down syndrome: a pilot randomized controlled trial. *Transl. Psychiatry* 2:e141
89. Knox D. 2016. The role of basal forebrain cholinergic neurons in fear and extinction memory. *Neurobiol. Learn. Mem.* 133:39–52

90. Heller JH, Spiridigliozzi GA, Crissman BG, Sullivan JA, Eells RL, et al. 2006. Safety and efficacy of rivastigmine in adolescents with Down syndrome: a preliminary 20-week, open-label study. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 16:755–65
91. Heller JH, Spiridigliozzi GA, Crissman BG, McKillop JA, Yamamoto H, Kishnani PS. 2010. Safety and efficacy of rivastigmine in adolescents with Down syndrome: long-term follow-up. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 20:517–20
92. Kishnani PS, Sommer BR, Handen BL, Seltzer B, Capone GT, et al. 2009. The efficacy, safety, and tolerability of donepezil for the treatment of young adults with Down syndrome. *Am. J. Med. Genet. A* 149A:1641–54
93. Kishnani PS, Heller JH, Spiridigliozzi GA, Lott I, Escobar L, et al. 2010. Donepezil for treatment of cognitive dysfunction in children with Down syndrome aged 10–17. *Am. J. Med. Genet. A* 152A:3028–35
94. Shichiri M, Yoshida Y, Ishida N, Hagihara Y, Iwahashi H, et al. 2011. α -Tocopherol suppresses lipid peroxidation and behavioral and cognitive impairments in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome. *Free Radic. Biol. Med.* 50:1801–11
95. Lockrow J, Boger H, Bimonte-Nelson H, Granholm AC. Effects of long-term memantine on memory and neuropathology in Ts65Dn mice, a model for Down syndrome. *Behav. Brain Res.* 221:610–22
96. Ellis JM, Tan HK, Gilbert RE, Muller DP, Henley W, et al. 2008. Supplementation with antioxidants and folic acid for children with Down's syndrome: randomised controlled trial. *BMJ* 336:594–97
97. Ashworth M, Palikara O, Van Herwegen J. 2019. Comparing parental stress of children with neurodevelopmental disorders: the case of Williams syndrome, Down syndrome and autism spectrum disorders. *J. Appl. Res. Intellect. Disabil.* 32:1047–57
98. Capone GT, Goyal P, Grados M, Smith B, Kammann H. 2008. Risperidone use in children with Down syndrome, severe intellectual disability, and comorbid autistic spectrum disorders: a naturalistic study. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 29:106–16
99. Capone GT, Brecher L, Bay M. 2016. Guanfacine use in children with Down syndrome and comorbid attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) with disruptive behaviors. *J. Child Neurol.* 31:957–64
100. del Hoyo Soriano L, Rosser T, Hamilton D, Wood T, Abbeduto L, Sherman S. 2020. Gestational age is related to symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in late-preterm to full-term children and adolescents with Down syndrome. *Sci. Rep.* 10:20345
101. Channell MM, Hahn LJ, Rosser TC, Hamilton D, Frank-Crawford MA, et al. 2019. Characteristics associated with autism spectrum disorder risk in individuals with Down syndrome. *J. Autism Dev. Disord.* 49:3543–56
102. Walker JC, Dosen A, Buitelaar JK, Janzing JG. 2011. Depression in Down syndrome: a review of the literature. *Res. Dev. Disabil.* 32:1432–40

103. Marino M, Scala I, Scicolone O, Strisciuglio P, Bravaccio C. 2019. Distribution and age of onset of psychopathological risk in a cohort of children with Down syndrome in developmental age. *Ital. J.Pediatr.* 45:92
104. Cooper SA, Collacott RA. 1994. Clinical features and diagnostic criteria of depression in Down's syndrome. *Br. J. Psychiatry* 165:399-403
105. Myers BA, Pueschel SM. 1995. Major depression in a small group of adults with Down syndrome. *Res. Dev. Disabil.* 16:285-99
106. Palumbo ML, McDougle CJ. 2018. Pharmacotherapy of Down syndrome. *Expert Opin. Pharmacother.* 19:1875-89
107. Santoro SL, Cannon S, Capone G, Franklin C, Hart SJ, et al. 2020. Unexplained regression in Down syndrome: 35 cases from an international Down syndrome database. *Genet.Med.* 22:767-76
108. Cardinale KM, Bocharnikov A, Hart SJ, Baker JA, Eckstein C, et al. 2019. Immunotherapy in selected patients with Down syndrome disinintegrative disorder. *Dev. Med. Child Neurol.* 61:847-51
109. Sullivan KD, Lewis HC, Hill AA, Pandey A, Jackson LP, et al. 2016. Trisomy 21 consistently activates the interferon response. *eLife* 5:e16220
110. Mann DM, Yates PO, Marcyniuk B. 1984. Alzheimer's presenile dementia, senile dementia of Alzheimer type and Down's syndrome in middle age form an age related continuum of pathological changes. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 10:185-207
111. Wisniewski KE, Dalton AJ, McLachlan C, Wen GY, Wisniewski HM. 1985. Alzheimer's disease in Down's syndrome: clinicopathologic studies. *Neurology* 35:957-61
112. Coppus A, Evenhuis H, Verberne GJ, Visser F, van Gool P, et al. 2006. Dementia and mortality in persons with Down's syndrome. *J. Intellectual. Disabil. Res.* 50:768-77
113. McCarron M, McCallion P, Reilly E, Mulryan N. 2014. A prospective 14-year longitudinal follow-up of dementia in persons with Down syndrome. *J. Intellectual. Disabil. Res.* 58:61-70
114. Sinai A, Mokrysz C, Bernal J, Bohnen I, Bonell S, et al. 2018. Predictors of age of diagnosis and survival of Alzheimer's disease in Down syndrome. *J. Alzheimer's Dis.* 61:717-28
115. Prasher VP, FarrerMJ, Kessling AM, Fisher EM, West RJ, et al. 1998. Molecular mapping of Alzheimer type dementia in Down's syndrome. *Ann. Neurol.* 43:380-83
116. Doran E, Keator D, Head E, Phelan MJ, Kim R, et al. 2017. Down syndrome, partial trisomy 21, and absence of Alzheimer's disease: the role of APP. *J. Alzheimer's Dis.* 56:459-70
117. Cabrejo L, Guyant-Maréchal L, Laquerrière A, Vercelletto M, De la Fournière F, et al. 2006. Phenotype associated with APP duplication in five families. *Brain* 129:2966-76
118. Kasuga K, Shimohata T, Nishimura A, Shiga A, Mizuguchi T, et al. 2009. Identification of independent APP locus duplication in Japanese

- patients with early-onset Alzheimer disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 80:1050–52
119. Sleegers K, Brouwers N, Gijselinck I, Theuns J, Goossens D, et al. 2006. *APP* duplication is sufficient to cause early onset Alzheimer's dementia with cerebral amyloid angiopathy. *Brain* 129:2977–83
120. Selkoe DJ, Hardy J. 2016. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol. Med.* 8:595–608
121. Lemere CA, Blusztajn JK, Yamaguchi H, Wisniewski T, Saido TC, Selkoe DJ. 1996. Sequence of deposition of heterogeneous amyloid β -peptides and APO E in Down syndrome: implications for initial events in amyloid plaque formation. *Neurobiol. Dis.* 3:16–32
122. De Strooper B, Karran E. 2016. The cellular phase of Alzheimer's disease. *Cell* 164:603–15
123. Chen XQ, Mobley WC. 2019. Alzheimer disease pathogenesis: insights from molecular and cellular biology studies of oligomeric A β and tau species. *Front. Neurosci.* 13:659
124. Salehi A, Delcroix JD, Belichenko PV, Zhan K, Wu C, et al. 2006. Increased *App* expression in a mouse model of Down's syndrome disrupts NGF transport and causes cholinergic neuron degeneration. *Neuron* 51:29–42
125. Salehi A, Faizi M, Colas D, Valletta J, Laguna J, et al. 2009. Restoration of norepinephrine-modulated contextual memory in a mouse model of Down syndrome. *Sci. Transl. Med.* 1:7ra17
126. Pensalfini A, Kim S, Subbanna S, Bleiwas C, Goulbourne CN, et al. 2020. Endosomal dysfunction induced by directly overactivating Rab5 recapitulates prodromal and neurodegenerative features of Alzheimer's disease. *Cell Rep.* 33:108420
127. Chen XQ, Sawa M, Mobley WC. 2018. Dysregulation of neurotrophin signaling in the pathogenesis of Alzheimer disease and of Alzheimer disease in Down syndrome. *Free Radic. Biol. Med.* 114:52–61
128. Xu W, Weissmiller AM, White JA II, Fang F, Wang X, et al. 2016. Amyloid precursor protein-mediated endocytic pathway disruption induces axonal dysfunction and neurodegeneration. *J. Clin. Investig.* 126:1815–33
129. Kim S, Sato Y, Mohan PS, Peterhoff C, Pensalfini A, et al. 2016. Evidence that the rab5 effector APPL1 mediates APP- β CTF-induced dysfunction of endosomes in Down syndrome and Alzheimer's disease. *Mol. Psychiatry* 21:707–16
130. Jiang Y, Mullaney KA, Peterhoff CM, Che S, Schmidt SD, et al. 2010. Alzheimer's-related endosome dysfunction in Down syndrome is A β -independent but requires APP and is reversed by BACE-1 inhibition. *PNAS* 107:1630–35
131. Israel MA, Yuan SH, Bardy C, Reyna SM, Mu Y, et al. 2012. Probing sporadic and familial Alzheimer's disease using induced pluripotent stem cells. *Nature* 482:216–20

132. Hung COY, Livesey FJ. 2018. Altered γ -secretase processing of APP disrupts lysosome and autophagosome function in monogenic Alzheimer's disease. *Cell Rep.* 25:3647–60.e2
133. Kwart D, Gregg A, Scheckel C, Murphy EA, Paquet D, et al. 2019. A large panel of isogenic APP and PSEN1 mutant human iPSC neurons reveals shared endosomal abnormalities mediated by APP β -CTFs, not A β . *Neuron* 104:1022
134. Sofroniew MV, Howe CL, Mobley WC. 2001. Nerve growth factor signaling, neuroprotection, and neural repair. *Annu. Rev. Neurosci.* 24:1217–81
135. Chen XQ, Salehi A, Pearn ML, Overk C, Nguyen PD, et al. 2021. Targeting increased levels of APP in Down syndrome: Posiphen-mediated reductions in APP and its products reverse endosomal phenotypes in the Ts65Dn mouse model. *Alzheimer's Dement.* 17:271–92
136. Cummings J, Lee G, Ritter A, Sabbagh M, Zhong K. 2020. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2020. *Alzheimer's Dement.* 6:e12050
137. Coric V, van Dyck CH, Salloway S, Andreasen N, Brody M, et al. 2012. Safety and tolerability of the γ -secretase inhibitor avagacestat in a phase 2 study of mild to moderate Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 69:1430–40
138. Doody RS, Raman R, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, et al. 2013. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 369:341–50
139. Fleisher AS, Raman R, Siemers ER, Becerra L, Clark CM, et al. 2008. Phase 2 safety trial targeting amyloid β production with a γ -secretase inhibitor in Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 65:1031–38
140. Wagner SL, Zhang C, Cheng S, Nguyen P, Zhang X, et al. 2014. Soluble γ -secretase modulators selectively inhibit the production of the 42-amino acid amyloid β peptide variant and augment the production of multiple carboxy-truncated amyloid β species. *Biochemistry* 53:702–13
141. Rynearson KD, Ponnusamy M, Prikhodko O, Xie Y, Zhang C, et al. 2021. Preclinical validation of a potent γ -secretase modulator for Alzheimer's disease prevention. *J. Exp. Med.* 218:e20202560
142. Sperling RA, Jack CR Jr., Black SE, Frosch MP, Greenberg SM, et al. 2011. Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials: recommendations from the Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup. *Alzheimer's Dement.* 7:367–85
143. Avgerinos KI, Ferrucci L, Kapogiannis D. 2021. Effects of monoclonal antibodies against amyloid- β on clinical and biomarker outcomes and adverse event risks: a systematic review and meta-analysis of phase III RCTs in Alzheimer's disease. *Ageing Res. Rev.* 68:101339
144. Raffi MS, Skotko BG, McDonough ME, Pulsifer M, Evans C, et al. 2017. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study of oral ELND005 (scyllo-inositol) in young adults with Down syndrome without dementia. *J. Alzheimer's Dis.* 58:401–11

145. Mohan M, Carpenter PK, Bennett C. 2009. Donepezil for dementia in people with Down syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009:CD007178
146. Mohan M, Bennett C, Carpenter PK. 2009. Galantamine for dementia in people with Down syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009:CD007656
147. Mohan M, Bennett C, Carpenter PK. 2009. Rivastigmine for dementia in people with Down syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009:CD007658
148. Hanney M, Prasher V, Williams N, Jones EL, Aarsland D, et al. 2012. Memantine for dementia in adults older than 40 years with Down's syndrome (MEADOWS): a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 379:528–36
149. Lott IT, Doran E, Nguyen VQ, Tournay A, Head E, Gillen DL. 2011. Down syndrome and dementia: a randomized, controlled trial of antioxidant supplementation. *Am. J. Med. Genet. A* 155A:1939–48
150. Sano M, Aisen PS, Andrews HF, Tsai WY, Lai F, et al. 2016. Vitamin E in aging persons with Down syndrome: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Neurology* 86:2071–76
151. Snyder HM, Bain LJ, Brickman AM, Carrillo MC, Esbensen AJ, et al. 2020. Further understanding the connection between Alzheimer's disease and Down syndrome. *Alzheimer's Dement.* 16:1065–77
152. Fortea J, Vilaplana E, Carmona-Iragui M, Benejam B, Videla L, et al. 2020. Clinical and biomarker changes of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study. *Lancet* 395:1988–97
153. Fortea J, Carmona-Iragui M, Benejam B, Fernández S, Videla L, et al. 2018. Plasma and CSF biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study. *Lancet Neurol.* 17:860–69
154. Hendrix JA, Airey DC, Britton A, Burke AD, Capone GT, et al. 2021. Cross-sectional exploration of plasma biomarkers of Alzheimer's disease in Down syndrome: early data from the Longitudinal Investigation for Enhancing Down Syndrome Research (LIFE-DSR) study. *J. Clin. Med.* 10:1907
155. Hithersay R, Baksh RA, Startin CM, Wijeratne P, Hamburg S, et al. 2020. Optimal age and outcome measures for Alzheimer's disease prevention trials in people with Down syndrome. *Alzheimer's Dement.* 17:595–604.



CONSIDERACIONES Y GLOSA SOBRE EL ARTÍCULO DE BARTESAGHI, VICARI Y MOBLEY

Jesús Flórez¹

Perspectiva. El resumen escrito por Bartesaghi, Vicari y Mobley, que figura al comienzo de su artículo-revisión, no puede ser más simple e inexpressivo. Oculta la exposición enciclopédica que a continuación va a describir sobre: *a)* los fundamentos biológicos en los que se asienta el síndrome de Down (SD), *b)* un análisis independiente y objetivo de los fracasos de la actual terapia farmacológica, y *c)* una visión anticipatoria de posibles propuestas farmacológicas que sean capaces de acertar en las dianas más críticas de una biología ciertamente compleja. Como los propios autores indican, se centran exclusivamente en las áreas de la cognición y la conducta, y lógicamente restringen su análisis a los procesos neurobiológicos que tienen lugar en el cerebro. Debe señalarse, sin embargo, que un reciente estudio señala el deseo de los padres de hijos con SD de que la investigación abarque también a las otras alteraciones patológicas que suelen acompañar al síndrome de Down, y no sólo a los problemas cognitivos (White et al., 2021).

La revisión acota dos etapas fundamentales: la inicial o de neurodesarrollo prenatal y postnatal en edades tempranas, y la final o

¹Catedrático de Farmacología

de neurodegeneración. Huelga decir que se ciñe a lo estrictamente biológico y no aborda la otra cara de las intervenciones terapéuticas, precisamente las que hasta el momento presente han demostrado tener una mayor eficacia: las propuestas y soluciones educativas en su más amplio sentido. Ellas han sido capaces de mejorar la cognición, la conducta y la calidad de vida (en su sentido más íntimo y relacional) de las personas con síndrome de Down hasta términos que hace medio siglo parecían inalcanzables.

La realidad biológica. Los autores parten en su exposición de una realidad que es crítica y constitutiva del “síndrome de Down”: la presencia anómala de un cromosoma extra perteneciente al par 21. Un cromosoma contiene genes y material cromatínico que desarrollan una determinada actividad, ejecutan algo; es decir, se expresan. Por consiguiente, si hay un cromosoma de más habrá un exceso de actividad de sus genes. Eso es lo que se llama exceso de carga génica. Y se expresarán más: es lo que llamamos sobreexpresión. Cuanto acontezca después para dar forma a las anomalías orgánicas que observamos en el síndrome de Down –sus fenotipos– tiene su raíz, su origen, en esa sobreexpresión.

Que todo se inicie en el cromosoma 21 no significa que todo lo que vemos en el síndrome de Down sea consecuencia directa y única de él. La acción de los genes del 21 trasciende a ese cromosoma en que se alojan porque compromete, en más o en menos, a las acciones de otros genes presentes en otros cromosomas. En definitiva, pues, las consecuencias traducidas en la aparición de un fenotipo derivan de la actividad conjunta de genes del cromosoma 21 y de otros cromosomas.

Pero hay otro aspecto que ha sido poco analizado todavía. El estudio del núcleo de neuronas del hipocampo mediante microscopía electrónica en el modelo de ratón Ts65Dn ha mostrado profundos cambios en la arquitectura del núcleo; es decir, basta que haya un cromosoma de más para que la disposición de los elementos propios del núcleo (cromatina, nucléolos, cuerpos de Cajal)

cambien su posición y aparezca una desestructuración de todo el conjunto nuclear con sus correspondientes consecuencias (Puen-te-Bedia et al., 2021). Por consiguiente, a la sobreexpresión de la carga génica se suman otros factores que influyen en la distorsión de los inicios y secuencias del desarrollo cerebral.

Como ha quedado expuesto, la revisión concentra su análisis en el cerebro y, lógicamente, en las etapas más tempranas de su desarrollo, desde el inicio y multiplicación de las células precursoras de las neuronas, afectadas ya en las primeras semanas del feto, pasando por su diferenciación migración y pleno desarrollo de las dendritas y sus espinas, los axones y su mielinización, y el establecimiento de los contactos sinápticos, tanto en el periodo prenatal como postnatal. Los datos que aporta sobre las deficiencias, tanto en tejido humano como en los modelos animales y humanos de SD, son ampliamente confirmados; si acaso, se echa en falta la referencia al primer estudio que describió las anomalías en el desarrollo de las espinas dendríticas en el cerebro de una niña de año y medio con SD, publicado por el español Marín-Padilla (1976).

La perspectiva de un tratamiento farmacológico. A la hora de centrar los objetivos de esta revisión, que intenta ofrecer la actual perspectiva de posibles tratamientos farmacológicos, cobra toda su importancia su afirmación de que “(a) todas las manifestaciones en el SD son debidas a la presencia de una copia extra de uno o más genes o elementos reguladores presentes en el HSA21, (b) los consiguientes cambios inducidos en el ambiente genético son complejos”. En consecuencia, identificadas las moléculas “diana”, por complejo que haya sido el mecanismo por el que hayan surgido, hacia ellas habrán de ser dirigidos los dardos farmacológicos.

El valor de los modelos. La generación y elaboración de modelos de trisomía 21 sobre los que poder manipular libremente en el laboratorio han sido el eje alrededor del cual ha sido posible conocer los complejos mecanismos moleculares que terminan en

la aparición de una anomalía. Del ratón trisómico se han hecho múltiples variantes que permiten circunscribir la participación de los genes. Para comprenderlas mejor y conocer sus aplicaciones es recomendable la lectura de Rueda et al. (2015). Un nuevo modelo en rata ha sido recientemente incorporado, el TcHSA21rat, que acrecienta la similitud fenotípica al SD humano (Kazuki et al., 2022).

Los modelos experimentales humanos se basan en el aislamiento, producción y mantenimiento de células obtenidas de tejido humano con SD. Son productos genuinos sometidos a las fuerzas de la trisomía. Por ejemplo, a partir de células madre humanas pluripotentes SD, se las puede inducir para que se desarrollen en la línea de células nerviosas y analizar en ellas sus peculiaridades: son las hiPSC-SD. O se pueden obtener células neurales progenitoras a partir de la corteza cerebral de fetos con SD: son las NPCs. En ellas se analizan las etapas de proliferación y diferenciación de la célula para convertirse en neurona: neurogénesis. De las hiPSCs se están produciendo pequeños brotes u organoides cerebrales humanos que permiten, entre otros objetivos, visualizar cambios estructurales importantes.

A la búsqueda de los genes responsables y el hallazgo de dianas. Basándose en múltiples estudios realizados con todo este material en diversos laboratorios, los autores describen muy sistemáticamente las principales anomalías que aparecen en etapas muy tempranas del desarrollo fetal y postnatal en los cerebros SD. Y posteriormente seleccionan los genes cuyos productos de expresión parecen estar implicados con mayor probabilidad en la génesis de esas anomalías. Una vez seleccionados, se hace preciso seguir su rastro; es decir, identificar la serie de moléculas que se van originando en una cadena hasta llegar a la que es responsable final de perturbar una función fisiológica normal, como por ejemplo la producción de nuevas neuronas, o su desplazamiento, o la generación de sus prolongaciones, etc. Una de esas moléculas

puede ser la diana elegida hacia la cual se dirigirá el producto que pueda rehabilitarla para recuperar la función.

Los genes seleccionados en el cromosoma humano 21 (en adelante HSA21), por haber sido considerados especialmente responsables de las alteraciones cerebrales, son *DYRK1A*, *APP*, *RCAN1* y *OLIG1/2*. Un pequeño inciso: convencionalmente, las siglas en letra cursiva indican el nombre del gen y las siglas en letra románica refieren el del producto originado por la acción de ese gen; por ejemplo, en el primero de los genes propuestos, el gen *DYRK1A* es responsable de la producción de una proteína que actúa como enzima y se llama DYRK1A. Las siglas en mayúscula se refieren al gen humano (*DYRK1A*); en minúscula, al gen homólogo en el ratón (*Dyrk1A*).

Por tanto, buena parte de la exposición se concentra, desde la perspectiva de la sobreexpresión de esos genes, en el análisis de sus actividades, las vías moleculares a las que da lugar, y sus implicaciones en las anomalías de la formación y funciones del cerebro a lo largo de esas diversas etapas de la vida que son el principal objeto de la revisión. Y correlativamente, expone los productos presentes y futuros utilizables para actuar sobre esas dianas que se han mostrado especialmente comprometedoras o vulnerables.

Otra parte de la revisión se centra, ya no en los genes, sino en los resultados finales de su sobreexpresión. Concretamente, la diana sobre la que actuar con fármacos es ahora la neurotransmisión, es decir, la transmisión que se lleva a cabo en las sinapsis, de neurona a neurona, mediante la liberación y acción de agentes químicos que llamamos neurotransmisores.

Todo este rico conjunto de procesos queda ilustrado en una excepcional figura que agrupa y sintetiza las descripciones y propuestas de los autores. De hecho, el pie de la figura alcanza una muy poco frecuente extensión en su necesidad de desgranar y explicar el contenido de las imágenes. Es muy técnica. En ella se aprecian los principales procesos y los genes implicados en las tres etapas

de la vida que son el principal objeto de la revisión: el periodo prenatal, la niñez y adolescencia, la adultez en su fase más madura.

A vueltas con el gen *DYRK1A*. De los genes elegidos, destaca la importancia que adquiere el gen *DYRK1A*. ¿Por qué? Es el responsable de la síntesis de la enzima tirosina kinasa de especificidad dual; esta enzima tiene la función de favorecer la fosforilación (incorporación de grupos fosfato) de muchas proteínas, con lo cual modifica sustancialmente la actividad de estas proteínas que han de funcionar en multitud de procesos celulares a lo largo de toda la vida: por eso la vemos implicada desde los procesos tempranos de la neurogénesis y formación de sinapsis hasta la actividad patológica propia de la enfermedad de Alzheimer, tal como se aprecia en la figura 1 de la revisión aquí comentada.

Pronto se vio en los modelos animales que la sobredosis génica de *DYRK1A* alteraba los procesos de desarrollo cerebral y cognición. Por eso, a la hora de intentar mejorar la problemática más extendida en el síndrome de Down, la relacionada con la cognición y la conducta, los estudios se dirigieron a lo que puede ser una de sus raíces: reducir la sobreexpresión de *DYRK1A*. El camino elegido fue contrarrestar la actividad de la enzima *DYRK1A*, esa era la diana. De los posibles productos inhibidores, el seleccionado fue la epigallocatequina galato (EGCG), un producto natural que se encuentra en el té verde, con el cual se han llevado numerosos estudios en modelos animales y en un ensayo clínico, dividido en dos fases, en jóvenes adultos con SD (Downciclopedia, 2008, 2010, 2017).

Dada la singularidad de este único estudio clínico que fue realizado en Barcelona, bien diseñado, los autores de esta revisión lo analizan con detalle y concluyen: “ los cambios fueron muy modestos; además, los efectos sólo se apreciaron en una minoría de las pruebas de evaluación. El tratamiento fue bien tolerado. La interpretación de estas mejorías se ve oscurecida por el hecho de que la EGCG fue combinada con enriquecimiento cognitivo. Qui-

zás, una limitación aún más significativa a la hora de interpretar estos resultados sea el hecho de que las acciones de la EGCG no se limiten a su acción sobre DYRK1A”. Cabe señalar la distinción o incongruencia que se aprecia entre la realidad de los limitados resultados, escrupulosamente descritos en el artículo original, y la intensa promoción del producto utilizado y rápidamente comercializado con que fueron difundidos, especialmente en España e Hispanoamérica, ante una audiencia siempre ávida por encontrar el “remedio” de su hijo con SD. Dada la indudable implicación del gen *DYRK1A*, es de desear que productos mucho más selectivos y específicos capaces de controlar la actividad DYRK1A sean sometidos a ensayos clínicos bien diseñados y realizados.

El protagonismo del gen APP. Otro dato a destacar es la implicación del gen *APP*, ya en las primeras etapas del desarrollo cerebral. Son cientos los estudios sobre el papel de la proteína APP y sus derivados en la génesis y evolución de enfermedad de Alzheimer (EA) en el SD, como se aprecia en la propia revisión. Mucho menor ha sido la atención prestada en las etapas del desarrollo neurogénico pese a que se conozca su acción perturbadora, la cual se prolonga incluso durante la niñez y adolescencia por su capacidad de alterar la evolución normal de la cognición. Esto puede tener enorme importancia, dado el esfuerzo investigador que se está realizando para encontrar productos que controlen la exagerada presencia de la APP en el SD, con el fin de impedir la evolución hacia la EA. Significaría que, según fuera el mecanismo de acción del producto, podría adelantarse su aplicación a etapas muy tempranas.

Más allá de los genes: la neurotransmisión. La revisión que vamos comentando da un quiebro: aborda el final de un hilo patogenético que se inicia en la sobreexpresión de unos genes y termina en la presencia y actividad de los sistemas de neurotransmisión. La diana ya no es el gen sobreexpresado sino el resultado final, el sistema neurotransmisor. Lo que más sorprende en este

apartado es la disociación entre los resultados esperanzadores obtenidos por los fármacos en la cognición de los modelos animales y la pobre o nula respuesta en los ensayos clínicos en personas con SD. Este hecho es motivo de preocupación y ya venía siendo advertido desde hace años (ver Hart et al., 2017). La revisión ofrece datos sobre estudios clínicos de fármacos en el SD que afectan a diversos sistemas (GABAérgico, serotoninérgico, noradrenérgico, colinérgico, glutamatérgico), aun cuando en su figura 1 se centra en el sistema GABAérgico, por las especiales características de sus receptores, en especial el GABA_A.

A partir de estudios preclínicos en ratones trisómicos que mostraban mejoría del aprendizaje y de la memoria con un antagonista GABA_A (Fernández et al., 2007) y un modulador alostérico negativo (agonista inverso) del receptor GABA_A- α 5 (Martínez-Cué et al., 2013), se han investigado el pentilenetetrazol (PTZ) y el basmisanil (desarrollado por Hoffman-La Roche) en ensayos clínicos para ver posibles efectos pro-cognitivos debidos al antagonismo (PTZ) o al agonismo inverso (basmisanil) en el receptor GABA_A. El PTZ ya había sido aprobado por la FDA americana para el tratamiento de diversos trastornos cognitivos. A altas dosis produce convulsiones en modelos animales por lo que la FDA revocó su aprobación. El PTZ está siendo analizado actualmente para ver si incrementa la cognición en personas con síndrome de Down. Un estudio controlado con placebo en adolescentes y jóvenes adultos (13-35 años) está investigando los posibles efectos pro-cognitivos (lenguaje, función ejecutiva y conducta adaptativa) del PTZ administrado durante 12 semanas (COMPOSE - Australian New Zealand Clinical Trials Registry ID ACTRN12612000652875). Los resultados del estudio no se han publicado todavía. El basmisanil fue investigado en dos estudios multicéntricos de fase 2, randomizados, doble-ciego y controlados con placebo, dirigidos a analizar su capacidad de mejorar la cognición en el síndrome de Down; el tratamiento fue para adolescentes y adultos de 12-

30 años y duró 26 semanas (Estudio Clematis, ClinicalTrials.gov identifier NCT020224789), y para población pediátrica de 6-11 años (ClinicalTrials.gov identifier NCT02484703). Pese a los muy prometedores resultados en los estudios preclínicos, los resultados no publicados del estudio Clematis mostraron que basmisanil no ejerció un impacto significativo ni sobre la cognición ni sobre la conducta adaptativa en los adolescentes y jóvenes adultos con síndrome de Down, lo que llevó a interrumpir el estudio en la población pediátrica (Clematis, 2016). La posibilidad de actuar farmacológicamente sobre los receptores GABA_B se encuentra todavía sin explorar.

En cuanto a la intención de mejorar la transmisión glutamatergica con el fármaco memantina, mencionada en el artículo de revisión y, de ese modo, favorecer algunos aspectos de la cognición, es preciso completar la información allí expuesta porque los resultados del ensayo clínico citado como no terminado acaban de ser publicados. El estudio aleatorizado, doble-ciego y controlado con placebo de Costa et al. (2022) se realizó en 160 adolescentes y jóvenes adultos con SD (15 a 32 años). La memantina fue administrada a la dosis de 10 mg dos veces al día durante 16 semanas; es la dosis que habitualmente se emplea para tratar a los pacientes con EA. La evolución cognitiva fue evaluada y vigilada por una batería de test sensibles. La memantina fue bien tolerada pero no se apreció modificación alguna en la función de memoria dependiente de hipocampo (California Verbal Learning Test-II). Lo más llamativo fue que los niveles de memantina alcanzados en sangre fueron inferiores a los que se alcanzan en el tratamiento de la EA, en pacientes que no tienen SD, por lo que podrían ser subterapéuticos, insuficientes para ejercer los debidos efectos. Esto abre la posibilidad, además, de pensar que el SD interfiere la cinética de la memantina (su absorción, distribución, metabolismo, eliminación). De hecho, los autores realizaron un estudio post-hoc limitado a los pacientes en los que la memantina había

alcanzado la concentración en sangre considerada terapéutica; en el análisis, la actividad cognitiva de ese grupo superó a la obtenida en el grupo placebo. Se mantiene, pues, la duda sobre el efecto de la memantina en el SD, y se abre la necesidad de analizar por qué dosis aparentemente correctas de un fármaco no alcanzan los niveles plasmáticos necesarios para ejercer su pleno efecto en el SD. Lo observado con la memantina bien podría suceder con otros fármacos; se impone, pues, la necesidad de analizar la influencia del SD sobre las características farmacocinéticas de los fármacos.

¿Por qué fallan tanto los intentos farmacológicos? Son muchas las cuestiones que se plantean ante una realidad bien comprobada: la frecuencia con que fármacos que mejoran determinadas cualidades cognitivas y sus sustratos biológicos (celulares y funcionales) en el modelo animal fracasan en su intento de conseguir similares resultados en la especie humana. Las respuestas son múltiples. Entre otras: la evidente discordancia entre la biología y circunstancias del modelo animal y las del ser humano; la ineludible heterogeneidad de la muestra humana sometida al ensayo clínico; la más bien corta duración de la administración; el posible desacierto en la elección de los objetivos primarios y sus mediciones para juzgar la eficacia del producto; la posibilidad de que, una vez ejecutada la acción del gen y sus productos sobre el cerebro humano, las consecuencias permanezcan estables y ya no sean reversibles.

Terapéutica farmacológica prenatal y postnatal temprana. Esta última posibilidad planea en la mente de los autores de la revisión en el capítulo anterior, cuando abordan de manera expresa el tema de la terapéutica farmacológica prenatal e inmediata postnatal. Si el problema inicial y origen de posteriores incidencias es el fallo en la neurogénesis y sus irreversibles consecuencias por la excesiva carga génica de determinados genes, será preciso atajarlo en su raíz, aplicando productos capaces de controlar la hiperactividad del gen y lleguen al feto en las etapas oportunas. O si son otros los mecanismos que perturban el buen funcionamiento del ciclo celular responsable

de la neurogénesis y posteriores procesos de diferenciación neuronal y glial, se aplicarán fármacos que pueden resolverlos (posible caso de la fluoxetina, litio, etc.). O si hay un precoz desequilibrio en los procesos de neurotransmisión sináptica, se administrará a tiempo el remedio que reequilibre dichos sistemas. En definitiva: anticipar el tratamiento antes de que sea tarde. Huelga decir que el método más sencillo de que el producto en cuestión llegue al feto ha de ser a través de la madre.

El planteamiento, desde luego, no es nuevo. Claramente lo expusieron de Wert et al. (2017) hasta el extremo de afirmar: “Si se comprueba que la terapia fetal en el SD es eficaz y es segura, las mujeres que tienen un feto con SD y han decidido no abortar, pueden tener la obligación moral de utilizar esta opción”. Los autores de la presente revisión expresan su pensamiento:

“Mediante las pruebas de cribado prenatal, es posible identificar los fetos con SD, lo que abre la posibilidad de realizar ensayos clínicos durante el embarazo. Sin embargo, el posible tratamiento origina importantes preocupaciones éticas. ¿Es ético tratar a una persona durante el periodo fetal? Considerando que el feto es vulnerable, las terapias estarían justificadas éticamente sólo en el caso de que no haya impedimentos en términos de seguridad (p. ej., teratogenia y toxicidad), se compruebe que aportan una posible eficacia con respecto a la mejoría de la salud y de la calidad de vida de la persona tratada, y sean seguros y tolerables para la madre. Pero ¿quién representa al feto en la decisión de si se le administra el tratamiento o no? ¿Son sólo los padres, o será necesario asignar un representante del feto? ¿Es ético administrar a madres embarazadas un tratamiento del que no se benefician directamente? Estas y otras cuestiones exigen una profunda discusión. Aun cuando es mucho lo que resta por aprender sobre los beneficios que podrían aportarse en un tratamiento prenatal, creemos que es llegado el momento,

ya maduro, de convocar un análisis de amplio recorrido sobre la ética, un análisis que involucre a la comunidad SD (asociaciones de padres y profesionales), a los investigadores que estudian el SD, a los profesionales de la ética, y a la sociedad en su conjunto.”

El experto en bioética Amor Pan (2017) considera prematura en el momento actual la realización de los necesarios ensayos clínicos en el período prenatal y pide seguir reflexionando sobre esta problemática. No deja de ser interesante la aparición de la figura de “representante del feto” ante la perspectiva de que reciba un fármaco que puede beneficiarle; ¿no debería existir también ante la perspectiva de ser destruido por un aborto voluntario?

La comorbilidad psiquiátrica. Dentro de la terapéutica farmacológica en el adolescente y el adulto, los autores abordan la problemática de la comorbilidad psiquiátrica. A mi juicio es la parte más débil de la revisión, tanto por la breve exposición de las raíces patogénicas como por las soluciones farmacológicas que ofrecen. Se echa en falta la visión de la psiquiatría y la psicofarmacología sobre la salud mental de las personas con síndrome de Down. (Para el lector de habla española, v. Ortega, 2022).

Enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down. Cierra la revisión una actualizada descripción, sucinta pero completa, sobre la incidencia, patogenia e intentos terapéuticos de la EA en el síndrome de Down. De nuevo destacan las dificultades para encontrar productos capaces de impedir, revertir o ralentizar el proceso, tanto en la población con desarrollo ordinario como en la población con SD.

Buena parte de la investigación de nuevos productos se centra lógicamente en la diana del *mundo amiloide*, promovido por la sobreexpresión del gen *APP* que es responsable de la síntesis de la proteína pre-amiloide. A partir de ella derivan numerosos productos, unos fisiológicos y otros tóxicos para las neuronas. Por eso resulta necesario poner de relieve algunas reflexiones:

1. La necesidad de comprender por qué el simple exceso de la proteína APP se desvía en su metabolismo hacia la vía de productos tóxicos, algo que todavía desconocemos. Es muy posible que otros desequilibrios génicos propios de la trisomía 21 contribuyan a forzar la desviación tóxica.
2. La necesidad de encontrar fidedignos *biomarcadores* del inicio del proceso, para estar alertas; es decir, señales de alarma que sean detectables y fiables (por ejemplo, en el plasma o en el líquido cefalorraquídeo) para sospechar que se ha iniciado el proceso. Es un área en la que investigadores españoles están aportando decisivas contribuciones (v. Carmona-Iragui y Fortea, 2022).
3. Explorar y profundizar en otras realidades patogénicas como pueda ser la alteración en el comportamiento del *sistema endosómico*; una alteración que, de nuevo, se ve favorecida por el incremento de dosis génica de *DYRK1A*. El sistema endosómico está formado por pequeños órganos vesiculares que transportan diverso material dentro de la célula, para su utilización o para su destrucción.

Conclusión. El artículo de revisión aquí comentado es un magnífico esfuerzo por presentar, actualizada, toda la serie de intentos que se están realizando en todo el mundo por mejorar, mediante fármacos, aspectos críticos de la biología cerebral en el síndrome de Down y sus consecuencias. La marca de su calidad está en que esos intentos derivan de la realidad científicamente constatable. Y su grandeza resida, quizá, en que, sin ocultar el fracaso actual en los resultados, marca el camino para seguir penetrando en la complejidad creada por la presencia de un cromosoma extra. Al mismo tiempo, abre la puerta para que la sociedad analice aspectos críticos relacionados con el uso de los fármacos en el SD, como se expone en el siguiente capítulo.

BIBLIOGRAFÍA

- Amor Pan JR. (2017). Síndrome de Down: una agenda ética para el futuro cercano. *Rev Síndrome de Down*, 34: 71-76. Disponible en <http://revistadown.downcantabria.com/2017/06/01/sindrome-de-down-una-agenda-etica-para-el-futuro-cercano/>
- Carmona-Iragui M, Fortea J. (2022). La enfermedad de Alzheimer asociada al síndrome de Down. En: Flórez J (Coord.). *La Vida Adulta en el Síndrome de Down*. Fundación Iberoamericana Down21. Santander. pp. 391-420.
- CLEMATIS. (2016). Statement on CLEMATIS Trial. June 28, 2016. Descargado de <http://www.roche.com/media/store/statements.htm,15.10.2016>.
- Costa ACS, Brandão AC, Boada R, et al. 2022. Safety, efficacy, and tolerability of memantine on cognitive and adaptive outcome measures in adolescents and young adults with Down syndrome in Brazil and the USA: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*; 21: 31–41.
- de Wert G, Dondorp W, Bianchi DW. (2017). Fetal therapy for Down syndrome: an ethical exploration. *Prenat Diagn* 37: 1-7. DOI: 10.1002/pd.4995. Disponible en español en: <http://revistadown.downcantabria.com/2017/06/01/terapeutica-fetal-para-el-sindrome-de-down-una-exploracion-etica/>
- Downciclopedia. (2008). EGCG en modelos animales de síndrome de Down. <https://www.downciclopedia.org/salud-y-biomedicina/progresos-en-investigacion-terapeutica/3034-articulo-n-1-diciembre-2008.html>
- Downciclopedia. (2010). Hojas de té verde y síndrome de Down. <https://www.downciclopedia.org/salud-y-biomedicina/progresos-en-investigacion-terapeutica/3038-hojas-de-te-verde-y-sindrome-de-down.html>
- Downciclopedia. (2017). El galato de epigalocatequina: un análisis crítico. <https://www.downciclopedia.org/salud-y-biomedicina/progresos-en-investigacion-terapeutica/3052-el-galato-de-epigalocatequina-un-analisis-critico.html>
- Hart SJ, Visootsak J, Tamburri P, et al. 2017. Pharmacological interventions to improve cognition and adaptive functioning in Down syndrome: Strides to date. *Am. J. Med. Genetics, Part A*. <https://doi:10.1002/ajmg.a.38465>. Disponible en español en: http://revistadown.downcantabria.com/wp-content/uploads/2017/12/revista135_125-134.pdf
- Kazuki Y, Gao FJ, Yamakawa M, et al. (2022). A transchromosomal rat model with human chromosome 21 shows robust Down syndrome features. *Am J Human Genet* 109, 328–344. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2021.12.015>
- Marín Padilla M. (1976). Pyramidal cell abnormalities

- in the motor cortex of a child with Down's syndrome. A Golgi study. *J Comp Neurol* 167: 63-81.
- Ortega MC. La salud mental en la vida de las personas con síndrome de Down. (2022). En: Flórez J (Coord.). *La Vida Adulta en el Síndrome de Down*. Fundación Iberoamericana Down21. Santander. pp. 335-364.
- Puente-Bedia A, Berciano MT, Tapia O, Martínez-Cué C, Lafarga M, Rueda N. (2021). Nuclear reorganization in hippocampal granule cell neurons from a mouse model of Down syndrome: Changes in chromatin configuration, nucleoli and Cajal bodies. *Int J Mol Sci* 2021, 22, 1259. <https://doi.org/10.3390/ijms22031259>
- Rueda N, Flórez J, Martínez-Cué C. (2015). Modelos animales del síndrome de Down y sus aplicaciones. En: *Síndrome de Down: Neurobiología, Neuropsicología, Salud mental*, cap. 6. CEPE Editorial y Fundación Iberoamericana Down21. Madrid, pp. 131-174.
- White AN, Chevette M, Hillerstrom H, Esbensen A. (2021). Parental perspectives on research for Down syndrome. *J Appl Res Intellect Disabil*, 35(1), 179-187. <https://doi.org/10.1111/jar.12937>



LA VISIÓN DE LOS PADRES

3.1. VISIÓN DE LOS PADRES SOBRE LOS RIESGOS Y BENEFICIOS DE LAS INTERVENCIONES GENÉTICAS Y FARMACOLÓGICAS EN EL SÍNDROME DE DOWN

Kirsten A. Riggan, Christina Nyquist, Marsha Michie, Megan A. Allyse

Evaluating the Risks and Benefits of Genetic and Pharmacologic Interventions for Down Syndrome: Views of Parents. Am J Intellect Dev Disabil. 2020 Jan;125(1):1-13. doi: 10.1352/1944-7558-125.1.1.

Resumen

Los científicos están investigando nuevas tecnologías que mitiguen o prevengan los síntomas del síndrome de Down, entre ellas el silenciamiento del cromosoma 21 y la farmacoterapia. Hemos encuestado a padres de personas con síndrome de Down para contemplar/evaluar sus opiniones sobre dos situaciones o escenarios hipotéticos: el silenciamiento del cromosoma en la etapa prenatal y la intervención farmacológica pediátrica para mejorar la cognición de los niños. Aunque una ligera mayoría de los participantes apoyaron la disponibilidad de ambas terapias, el apoyo del encuestado dependía de los riesgos que existieran: el riesgo de un aborto espontáneo en la intervención prenatal y el impacto de los fármacos sobre la personalidad de sus hijos. Muchos padres mostraron una actitud ambivalente, expresando el deseo de mejorar la calidad de vida de sus hijos, pero exigiendo mayor seguridad y eficacia antes de aprobar la intervención genética o farmacológica.

INTRODUCCIÓN

La trisomía 21 o síndrome de Down es la causa genética más frecuente de discapacidad intelectual, con una incidencia de 1 por 792 nacimientos vivos (de Graaf et al., 2015). Estudios recientes han demostrado que el silenciamiento del cromosoma 21 extra o la acción sobre genes concretos puede cambiar la expresión de los genes para conseguir un desarrollo más normalizado (Amano et al., 2015; Jiang et al., 2013; Li et al., 2012). Puesto que los efectos neuropatológicos se manifiestan al comienzo del segundo trimestre, toda terapia con fines preventivos habría de aplicarse *in utero* en las primeras etapas del embarazo (Bartesaghi et al., 2015). El cribado prenatal no invasivo puede identificar el síndrome de Down tan pronto como a las semana 10^a, con gran sensibilidad y especificidad, ofreciendo así la oportunidad de una posible terapia prenatal que mejore la cognición tan pronto como se diagnostique el síndrome de Down (Bartesaghi et al., 2015; Guedj & Bianchi, 2013; Guedj et al., 2014). La reciente información sobre el nacimiento de dos niñas gemelas a partir de embriones genéticamente preparados con el fin de dotarles de resistencia frente al HIV sugiere que la preparación de genes podría aplicarse a otras situaciones genéticas, incluido el síndrome de Down, aunque el éxito final ha de ser todavía comprobado, y quedan aún cuestiones pendientes sobre cómo podría afectar a la salud de los bebés (Marchione, 2018; Regalado, 2018).

También hay estudios preclínicos que han explorado intervenciones farmacológicas para mejorar la cognición, incluida la memoria a corto y largo plazo y el procesamiento del lenguaje. Si bien se han identificado unas cuantas dianas potencialmente terapéuticas (la proteína A β , el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y la proteína DYRK1A), los primeros ensayos clínicos no han detectado mejorías significativas o sólo mejorías muy limitadas en el

funcionamiento y capacidades cognitivas (Hart et al., 2017; Bartesaghi et al., 2015; de la Torre & Dierssen, 2012). La mayoría de los ensayos clínicos se han centrado en el adolescente o el adulto, pero se propone que cuanto más tempranamente se aplicaran las intervenciones farmacológicas, ejercerían una mayor influencia para mejorar la cognición (Stagni et al., 2015). De hecho, un ensayo clínico en la fase 2 para mejorar la cognición y la conducta de niños de 6-11 años con síndrome de Down con un antagonista GABA, basado en los espectaculares resultados beneficiosos obtenidos en el modelo de ratón TS65Dn (Martínez-Cué et al., 2013), fue interrumpido por Roche Pharmaceuticals basándose en la falta de resultados positivos, ya que no se apreciaban diferencias entre los grupos experimental y placebo, en un ensayo paralelo con adultos y adolescentes. Pero cuando se interrumpió el ensayo pediátrico, muchos padres lo objetaron afirmando que habían comprobado una mejoría subjetiva en la conducta de sus hijos mientras estaban tomando la dosis del ensayo (Chevrette, 2016). Y al mismo tiempo, son muchos los padres que afirman que tanto ellos como sus familias disfrutaban de una alta calidad de vida al lado del síndrome de Down, y que el tratamiento ni es necesario ni lo desean (Skotko et al., 2011).

Conforme avanzan las posibles intervenciones prenatales y pediátricas, es indispensable comprender los puntos de vista de los implicados en la toma de decisiones dentro de la comunidad síndrome de Down. Concretamente, puesto que cualquier intervención quedaría bajo la responsabilidad de o bien las mujeres embarazadas o de los padres/guardianes de los niños pequeños, los familiares conforman un grupo de implicados que es esencial en esta discusión. En 2017 diseñamos e implementamos una encuesta con métodos mixtos para valorar los puntos de vista de los familiares de las personas con síndrome de Down. Describimos cinco escenarios potenciales que ofrecían posibles intervenciones y una sencilla respuesta sí/no, seguidas de oportunidades para

describir en textos abiertos sus respuestas personales a cada uno de los escenarios. En otra publicación se ha descrito el análisis estadístico de las respuestas cuantitativas (en revisión). Aquí vamos a analizar los datos cualitativos a partir de dos de los escenarios: el silenciamiento prenatal del cromosoma 21 y el tratamiento farmacológico pediátrico para mejorar la cognición.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Ambas posibles terapias, con sus riesgos y beneficios, se basaron en las investigaciones preclínica y clínica previamente descritas para mejorar el fenotipo cognitivo del síndrome de Down (de la Torre & Dierssen, 2012; Hart et al., 2017). Para ajustarse en sensibilidad a las preocupaciones de la comunidad síndrome de Down, la encuesta fue revisada por padres de niños con síndrome de Down, un investigador clínico especializado en este síndrome y un bioético. La trama de la escena prenatal consistió en una intervención genética realizada sobre un feto de 10 semanas con síndrome de Down, para silenciar la copia extra del cromosoma 21. Los riesgos que se presentaron consistían en:

- fallo del tratamiento,
- un pequeño riesgo de aborto espontáneo
- carencia de datos a largo plazo, y
- posible infección de la madre por causa de la intervención.

Los beneficios consistían en:

- menores síntomas físicos propios del síndrome de Down y
- la posible normalización del CI en el nacimiento.

La escena de la intervención pediátrica consistía en la administración de un fármaco que mejoraría la memoria y la atención de

una chica de 11 años con síndrome de Down. Tendría que tomar el fármaco a diario sin que se conocieran sus efectos secundarios.

Los riesgos serían:

- desconocimiento de los riesgos sobre la salud a largo plazo,
- el fallo del tratamiento, y
- una reducción en los aspectos de la personalidad que se citan más frecuentemente como asociados al fenotipo síndrome de Down, como son el alto nivel de expresión de su conducta afectiva y una carencia de autoconciencia social (Cunningham, 2006; Fidler, 2006; Sigman et al., 1999).

Los beneficios consistirían en

- la mejoría de su capacidad de aprendizaje y
- una mayor probabilidad de vivir de forma independiente en su vida de adulto.

Recogida de datos

El estudio reclutó a los familiares de personas con síndrome de Down a través de muy diversos medios a los que se les envió el cuestionario anónimo con 20 ítems, con un enlace web para ser devuelto. Se trató de involucrar a una población muy diversa en términos de gravedad del síndrome de Down, distancia en relación con un centro médico, implicación en las instituciones de apoyo y defensa a la población con síndrome de Down. Debido a su difusión por medios de comunicación sociales y el anonimato en el diseño, no se puede determinar ni la tasa de respuesta ni la distribución geográfica de los participantes. Dada la escasa respuesta por parte de otros familiares, sólo se incluyeron para el análisis las encuestas respondidas por uno de los padres, bien identificados.

Los encuestados respondieron a las preguntas básicas sobre sus familiares con síndrome de Down y se les preguntó si elegirían, o animarían a un miembro de la familia a considerar las inter-

venciones propuestas en los cinco escenarios hipotéticos. Para cada una de estas respuestas binarias “sí/no”, se les pidió que en respuestas abiertas explicaran su razonamiento, los riesgos y beneficios que veían o cualquier otra consideración. Se analizaron estas respuestas cualitativas centradas en dos de los supuestos: la intervención prenatal genética y la intervención pediátrica para mejorar la cognición. Nuestro análisis previo (redactado, en revisión) nos había mostrado que las respuestas a estos dos supuestos, a diferencia de los otros tres, fueron los que reunían respuestas que estaban significativamente influenciadas por las propias percepciones del encuestado sobre los efectos positivos y negativos del síndrome de Down.

Se realizó el análisis cualitativo del contenido temático siguiendo las pautas elaboradas por Donovan (1995).

RESULTADOS

Demografía de los participantes

Completaron la encuesta 532 personas que se identificaron como padres de los individuos con síndrome de Down, aunque la habían iniciado con al menos una respuesta un total de 1.093. La mediana de edad fue de 41 años (entre 17 y 74 años). La mediana de edad del hijo con síndrome de Down fue de 5 años (entre <1 y 44). En el 39% de los encuestados sus hijos habían sido diagnosticados prenatalmente, y en el 61% el diagnóstico fue postnatal. El 17% afirmó que sus hijos estaban “muy afectados” por el SD, el 58% “moderadamente afectados” y el 28% “ligeramente afectados”. Las respuestas acerca las dos escenas propuestas se ven en la tabla 1.

La mayoría de los encuestados (93% para la intervención prenatal; 91% para la intervención pediátrica) escribieron comentarios abiertos en los que explicaban su respuesta. Exponemos resumidas algunos de sus comentarios.

Tabla 1. Respuestas ambivalentes sobre las intervenciones

INTERVENCIÓN PRENATAL	N (%)	INTERVENCIÓN PEDIÁTRICA	N (%)
Sí a la intervención	271	Sí a la intervención	361
Ambivalente	84 (31%)	Ambivalente	117 (32%)
No Ambivalente	187 (69%)	No Ambivalente	244 (68%)
No a la intervención	256	No a la intervención	166
Ambivalente	95 (37%)	Ambivalente	66 (40%)
No Ambivalente	161 (63%)	No Ambivalente	100 (60%)
Sin respuesta cuantitativa	5	Sin respuesta cuantitativa	5
Ambivalente	4 (80%)	Ambivalente	3 (60%)
Ninguna respuesta	1 (20%)	Ninguna respuesta	2 (40%)

Beneficios de la intervención percibidos por los padres

Intervención genética prenatal

Se apreció una clara división sobre si elegirían someterse a una intervención prenatal para silenciar el cromosoma 21, con prácticamente la mitad (50,9%) a favor de la intervención. Quienes la apoyaban frecuentemente expresaron su deseo de mejorar la calidad de vida de su hijo. Algunos consideraron que era una responsabilidad de los padres el intentar una intervención que pudiera beneficiar a su hijo.

“Al final del día, el trabajo de un padre es dar a su hijo la mejor oportunidad para disfrutar de una vida normal y de su contribución social. Si esto mejora las oportunidades de mi hijo para llevar una vida mejor, estoy abierta a ello.”

“Mi hija es asombrosa, y sus logros y su actitud ante sus problemas son sencillos. Pero como madre, veo su esfuerzo

para hacer lo que desea debido a sus limitaciones físicas. La veo frustrada cuando la gente no entiende lo que dice. Habla de que será mamá cuando sea mayor. Tuvo cirugía cardíaca abierta. Es propensa a las neumonías. Tiene mayor riesgo de cáncer y de Alzheimer. Ya sé que el ser “típica” no garantiza nada en esta vida, pero si yo pudiera de forma segura aliviar sus dificultades y riesgos, creo que lo haría.”

Unos pocos padres manifestaron su entusiasmo sobre los avances de la terapia génica que se pudiesen usar para minimizar los síntomas físicos y cognitivos del síndrome de Down en sus hijos. Algunos opinaron que la intervención prenatal reduciría la carga familiar en la atención a su hijo. Para estos encuestados, el beneficio previsto en la mejoría de la cognición, el aprendizaje y la capacidad comunicativa parece compensar el riesgo de un aborto espontáneo, infección o futuras complicaciones aún desconocidas.

“Podría proporcionar mejores resultados y más independencia para el hijo y reducir la carga familias (preocupación, costos, coordinación de las terapias, etc.).”

“El riesgo de aborto es pequeño. El principal tema con nuestro hijo es los problemas de conducta que no parecen mejorar. Si no fuera por ello no me preocuparía que tuviera síndrome de Down. Pero este problema es tan enorme para nosotros, que si tuviéramos la oportunidad de silenciar con un riesgo mínimo, recurriría a la intervención.”

Intervención pediátrica farmacológica

Dos tercios de los encuestados (67,9%) afirmaron que elegirían, o animarían a su hijo a que eligiese, a tomar una píldora diaria que mejorase su memoria, específica para el síndrome de Down,

con la contrapartida de que pudiese alterar algunos aspectos de su personalidad y de la conciencia de sí mismo. Los padres identificaban el aumento de la independencia social y personal como principales beneficios. Muchos de ellos afirmaron sentir la obligación de aceptar las oportunidades para mejorar el funcionamiento y dotar a sus hijos de cualquier posibilidad de elevarlos hacia su adolescencia y adultez.

“Es tan importante la función cognitiva. Creo a veces que la gente la infravalora. La capacidad para comunicar tus necesidades, tus deseos, tus miedos, la vida es mucho mejor cuando la gente te comprende. Pienso que esto supondría un enorme beneficio para el niño y su familia.”

“Creo que aceptaríamos recibir menos afecto de nuestro hijo y que tuviera más conciencia de sí mismo dados los beneficios de aprender más. Para ser sincera se me salen las lágrimas conforme escribo pensando cuánto daría por disponer de un fármaco como ése para mi hija: lo que ello significaría para su seguridad e independencia como adulta, y cuánto le gustaría aprender y leer, y cuánta dificultad nota en la escuela a pesar de trabajar tan duramente.”

Muchos padres equipararon el fármaco al que se pueda usar para el TDAH o el hipotiroidismo que con frecuencia forman parte del régimen de medicación diaria. Algunos mencionaron sus propios intentos de mejorar los síntomas de sus hijos mediante suplementos vegetales o la participación en ensayos clínicos. Algunos afirmaron su voluntad de probar esa terapia hipotética, si se les asegurara que podrían interrumpir el tratamiento en caso de que aparecieran efectos secundarios o vieran cambios indeseables o perjudiciales en la personalidad.

“Muchos padres (yo incluido) estamos usando suplementos

y medicinas por esta misma razón (o por otras) ahora mismo.

Mejorar la cognición significa independencia.

“Podría medir los efectos del fármaco día a día. Podría parar si los efectos fueran demasiado serios.”

Los padres refirieron frecuentemente sus dificultades con la conducta del hijo y su deseo de mejorar en este campo. Del mismo modo, muchos compararon las habilidades de su hijo con síndrome de Down con las de los otros hijos, a menudo señalando las barreras que el síndrome presentaba para la integración social de los hijos.

“Mi hija tiene 11 años y es igual que cualquier otra con 11 años excepto por el aprendizaje. Le daría sin duda una oportunidad para ayudarlo a disfrutar de la mejor vida posible.”

“Mi hijo ansía tanto estar a la altura y compartir con cualquier otro, pero sé que conforme se hace mayor el cromosoma extra le limitará en cierto grado. Si pudiera suprimir esa barrera, lo haría.”

Algunos padres disientían del escenario propuesto en la encuesta a la hora de caracterizar los “riesgos” de la intervención farmacológica. Argumentaron que al mejorar las limitaciones sociales y la conciencia de sí mismos podría beneficiar la aceptación social del hijo.

“Los beneficios compensan completamente los riesgos. Me siento ofendida por eso de “menos afectuoso y más consciente de sí mismo”. Disponer de los adecuados límites y de su propia conciencia son partes importantes de una vida normal y sana.”

“Vivir de manera independiente es lo que todos los padres desean para su hijo... Dependiendo de la situación, ser menos afectuoso y más consciente de sí mismo no tiene por que ser algo malo necesariamente.”

Riesgos de la intervención percibidos por los padres

Intervención genética prenatal

La mitad de los padres aproximadamente (48,1%) se opusieron a la intervención prenatal propuesta. Expresaron que les parecía que la intervención era demasiado arriesgada e insistieron en la necesidad de realizar más investigación translacional antes de pasar a los ensayos humanos. Muchos padres en este grupo afirmaron que la intervención podría afectar al desarrollo fetal de manera desconocida, y algunos mostraron su preocupación de que iniciar la intervención tan pronto como a las 10 semanas sería ya demasiado tarde para cambiar el fenotipo de síndrome de Down.

“Para mí, los riesgos superan a los beneficios dado lo novedoso de ese tratamiento. Además, conozco que las acciones del cromosoma 21 son complejas y no confío en que esa técnica “silencie” realmente al cromosoma, especialmente no en la semana 10^o cuando ya se ha desarrollado buena parte del bebé. Me preocuparían sus efectos secundarios.”

“No hay manera de saber cómo la supresión de un gen afectará cada área del desarrollo.”

Muchos padres afirmaron que los supuestos beneficios de la intervención prenatal, un CI y un aspecto físico casi normal, les preocupaban bastante menos que las complicaciones médicas más graves, como son la cardiopatía congénita, la atresia gastrointestinal y las leucemias. Además, cualquier riesgo de aborto espontáneo, por pequeño que fuera, era razón suficiente para que algunos padres rechazaran la intervención, especialmente porque el diagnóstico de síndrome de Down no amenaza normalmente a la vida del feto.

“Si tu preocupación son los rasgos físicos de tu hijo ni siquiera se debería ofrecer este tratamiento. ¿Y qué si parecen un poco diferentes de las personas “típicas”? Podrías ser herida también con un bate de baseball y no parecer “normal” nunca más. Hay demasiado desconocimiento, y no podría arriesgar un aborto espontáneo por algo de lo que no tenemos ni idea de cómo funciona.”

“Me siento cautelosa de las técnicas no comprobadas. Más bien preferiría tener una hija con síndrome de Down que perderla por intentar repararla.”

Intervención farmacológica pediátrica

Se opusieron a esta intervención aproximadamente un tercio de los encuestados (31,2%). Muchos padres también identificaron a los desconocidos efectos secundarios y a largo plazo como elementos de riesgo de esa intervención. Citaron el riesgo del aumento en el conocimiento y conciencia de sí mismos y la reducción de su conducta afectiva como razones sustanciales para rechazar la intervención. Algunos cuestionaron los beneficios del fármaco en el escenario de sus propios hijos, dadas las circunstancias individuales o las etapas del desarrollo. Imaginando, basándose en la limitada información en ese escenario, que la mejoría de la cognición a la edad de 11 años nunca permitiría a un niño con síndrome de Down alcanzar el nivel de sus compañeros, este entrevistado cuestionó el balance entre riesgos y beneficio:

“Disfruto de mi hijo tal como es. Es una alegría completa para toda nuestra familia y no me arriesgaría a que se hiciera menos cariñoso.”

“No me gusta esta pregunta. Es como si estuviéramos en el jardín del Edén y tuviera que decidir si darle a mi hija la

manzana, y si lo hago, ella iría a esconderse en la maleza, temerosa de verse a sí misma. A los 11 es muy improbable que pudiese alcanzar a sus compañeros, del mismo modo en que el impacto de los implantes cocleares falla conforme los receptores se hacen mayores. Ella ya ha perdido demasiado en su desarrollo. Por tanto, si no va a alcanzarles y encima se ve más estigmatizada sobre su discapacidad, yo pasaría.”

En algunas respuestas se apreció una clara desconfianza hacia la comunidad médica y farmacéutica; los padres afirmaron que no querían que sus hijos sirvieran de “conejiillos de indias” o de “experimento científico”. Algunos padres pensaron que había una principal razón o intención en relación con el síndrome de Down de sus hijos, y les preocupaba que pudieran estar “reparando” el síndrome de Down no tanto pensando en el beneficio de sus hijos como en el suyo propio.

“¿Quién va a hacer de conejillo de indias? Sencillamente no me veo sometiendo a mi hijo a fármacos que pudieran tener riesgos de salud a largo plazo. No podría hacer eso a mi hijo.”

“Mi hija tiene 10 años. Si pudiera aprender con más facilidad y más deprisa MI vida (y las de sus profesores) serían más fáciles, pero para ella sería engañarla sobre la vida para la que ha sido destinada a vivir.”

Ambivalencias expresadas por los padres (Ver tabla 1)

Intervención genética prenatal

Un número importante de padres expresaron puntos de vista que fueron clasificados por el equipo de análisis como ambivalentes hacia la intervención prenatal, exponiendo opiniones en sus respuestas abiertas que o bien declaraban explícitamente su

conflicto interno o bien incluían afirmaciones que contradecían su global “sí” o “no” en la respuesta acerca del escenario. Esto incluye el 0,9% de entrevistados que no respondieron a la cuestión cualitativa “sí/no”.

La mayoría de estos entrevistados explicaron que necesitarían más información sobre la seguridad y resultados a largo plazo antes de comprometerse a una decisión en un sentido o en otro, incluso si se vieran más inclinados en su conjunto a aceptar o rechazar la terapia, especialmente dado que esta terapia alteraría la genética de sus hijos.

“Sería un beneficio si mejorara la función cognitiva y redujera la hipotonía. No quisiera que cambiara la personalidad de mi hija o la alegría en este mundo. Creo que un tratamiento como este comporta un riesgo significativo; cuando apagamos un gen, ¿cómo sabemos que es apagado SOLAMENTE ese gen? ¿Qué otra cosa podría ser dañada en la estructura genética?”

“¿Cuál es la probabilidad estadística de un aborto espontáneo? ¿De dónde vienen esos genes? ¿Afectaría esa terapia génica la bioquímica de la sobreexpresión del cromosoma? ¿Afectaría a la salud a corto y largo plazo? ¿Alteraría el deslizamiento hacia el Alzheimer? Si es así, entonces lo intentaría.”

Varios participantes indicaron que, en el momento del diagnóstico prenatal, sus miedos les habrían empujado hacia la intervención; pero una vez que han vivido sus experiencias en la crianza de niños con síndrome de Down, rehusarían la terapia.

“Cuando tuve mi diagnóstico prenatal, hubiese tomado esa opción en un instante. después de haber tenido a mi hija... no es tan sencillo. Probablemente NO hubiese elegido un tratamiento de ese estilo para ella, especialmente uno cuyos resultados a largo

plazo no están comprobados. Mis respuestas a esta pregunta se basó solamente pensando dónde estaba cuando estaba embarazada de mi hija. Es una cosa muy complicada. ahora que ya está aquí, no sé si querría cambiarla.”

“Creo que una pregunta en retrospectiva... Ya he tenido a mi hijo durante 5 años y medio y no le cambiaría. Ha cambiado mi vida a mejor. Tengo una idea más clara sobre las prioridades y lo que realmente importa en la vida. Ahora tengo una misión. Ciertamente, sus necesidades médicas son una carga pero no es su culpa. Sí creo que su calidad de vida sufre debido a sus grandes problemas médicos.”

Unas pocas respuestas mencionaron la posibilidad de un falso diagnóstico de síndrome de Down a las 10 semanas sin haber tomado una muestra directa del ADN fetal en una etapa más avanzada del embarazo. Y algunas manifestaron la esperanza de que está terapia pudiera conseguir que menos madres opten por el aborto tras un diagnóstico positivo de síndrome de Down.

Intervención farmacológica pediátrica

Este escenario originó aún mayor ambivalencia que en el caso de la intervención prenatal, aun cuando las respuestas cuantitativas estaban menos divididas. El 0,9% de los encuestados dejaron la respuesta cuantitativa sin responder. Muchos padres que su decisión dependería de la gravedad de los síntomas de su hijo y de los aspectos conductuales.

“No estoy segura (...). ¿Mejorar su función cognitiva a expensas de las características que le hacen único? ¿Negarle sus diversas cualidades positivas para ayudarlo a que encaje?... Mi hijo funciona bastante bien. Si estuviera gravemente incapacitado para comunicarse mi respuesta podría haber sido diferente.”

“Dependería de dónde se encontrara ahora. Está aprendiendo bien ahora y tiene posibilidades de que pueda vivir por sí misma cuando sea mayor. En tal caso, no querría correr riesgos desconocidos a largo plazo y cambiar quizá su personalidad. No obstante, si estuviera ahora sufriendo para aprender/funcionar, me inclinaría más a correr los riesgos.”

Otros mostraron su preocupación por el hecho de que el aumento de auto-conocimiento hiciera a sus hijos más conscientes de su discapacidad o del estigma social, reduciendo así cualquier posible beneficio.

“Me preocuparía algo con el tema de la autoconciencia en cuanto a posibles riesgos. En el sentido de que quizá mi hija se daría más cuenta de cómo es tratada por los demás y sería más consciente del modo en que la sociedad en general rechaza a las personas con síndrome de Down u otras formas de retraso en el desarrollo.”

“Si ello cambia su personalidad para hacerla más consciente de sí misma (aspecto, discapacidad, etc.) y eso le lleva a un estado depresivo, me preocuparía mucho.”

Los participantes observaron a menudo que no había suficiente investigación o que había demasiados interrogantes para justificar la aceptación o rechazo de ese tratamiento. Muchos de ellos afirmaron que necesitarían tener más respuestas a sus preguntas sobre los riesgos, antes de iniciar el tratamiento. Otros dijeron que solicitarían la opinión o la aprobación de sus hijos antes de tomar una decisión.

“Este fue para mí muy difícil de decidir. Deseo desesperadamente que mi hijo tenga mejores oportunidades para su independencia, pero no me perdonaría si dañase a mi hijo

o le perjudicara más todavía por haber asumido riesgos por no conocer los efectos a largo plazo.”

“Me gustaría que ella tuviera algo que decir respecto a la medicación. Si no le gustara el modo en que se sintiera y deseara interrumpirla, que lo hiciera. Si sintiera que le hace sentirse más feliz, con una vida mejor, y deseara continuar, que continúe. Por supuesto, si existieran riesgos importantes debido a tomarla (aunque no los comprendiera realmente), insistiría en que dejase de tomarla por encima de todo.”

Varios entrevistados mostraron su preocupación por las implicaciones éticas y sociales de las terapias para tratar los síntomas del síndrome de Down. Algunos padres expresaron la necesidad de que la comunidad de la discapacidad sea incluida en la creación e implicación de cualquier nueva terapia farmacéutica, especialmente de la que aborda la cognición.

“Mi respuesta realmente es ‘quizá’. Cuando iniciamos cualquier nuevo tratamiento a nuestro hijo hablamos con su especialista, su PCP, etc. Tendría 1000 preguntas más que hacer antes de probar esto.”

“No me opongo a mejorar la cognición, pero debe existir una completa y detallada conversación sobre la ética de estas intervenciones. Los defensores de la discapacidad, los familiares y los propios individuos deben conformar al menos la mitad de esa reunión.”

DISCUSIÓN

Las respuestas a estas dos hipotéticas situaciones indican que los puntos de vista de la comunidad síndrome de Down no son monolíticos en relación con las posibles intervenciones cognitivas, o con el propio síndrome de Down. Mientras que la mayoría de los

participantes estaban de acuerdo en esas hipotéticas intervenciones (justo un poquito más de la mitad en el escenario prenatal y un poco más de dos tercios en el pediátrico), las opiniones divergieron en relación con los riesgos y beneficios percibidos de cada intervención, lo que indica que los padres evaluaron las terapias propuestas desde perspectivas y valores diferentes. Es fundamental comprender las perspectivas de estas personas comprometidas, incluidos los objetivos terapéuticos en los que les gustaría ver que la comunidad científica centrara sus esfuerzos, y los que rechazarían si se convirtieran en una realidad clínica. Pensando en ello, se diseñaron estas hipotéticas situaciones teniendo en cuenta el actual estado de la investigación preclínica y de la clínica en su etapa más temprana, incluido el silenciamiento del cromosoma 21 y las investigaciones para encontrar las dianas terapéuticas a las que se dirija el desarrollo de fármacos.

Evaluación de los padres sobre el riesgo

Frecuentemente los padres evaluaron las intervenciones basándose en el impacto que percibieron sobre sus vidas y las de sus hijos, con un particular énfasis en la eficacia de la terapia prenatal o pediátrica. Los análisis riesgo-beneficio para la intervención prenatal hacen eco de algunas de las limitaciones primarias generadas por los padres con motivo de la terapia génica para enfermedades genéticas, en las que los padres priorizaban los intereses del feto pero al mismo tiempo sopesaban los riesgos potenciales para el feto y la madre (Sheppard et al., 2016). En la intervención prenatal, el aborto espontáneo fue destacado frecuentemente como el riesgo más importante, siendo muchos los padres que afirmaban que no se arriesgarían a perder a su hijo por una intervención “que incluso puede no funcionar”. Se preocuparon también por el riesgo de infección para el feto o para la madre. Para un subgrupo de encuestados,

cualquier riesgo de perder el feto fue suficiente para rechazar la terapia de inmediato.

Los padres que aprobaron la intervención genética prenatal creían que mejoraría la calidad de vida de su hijo; muchos pensaron que ayudaría a reducir la carga y la preocupación de criar un hijo con necesidades complejas y duraderas. Este hallazgo suscribe previos estudios en los que dos tercios de los padres identificaron a la mejoría de la calidad de vida y la mejoría en la capacidad para funcionar en las tareas cotidianas como el beneficio principal de una “cura” poco definida del síndrome de Down (Inglis et al., 2014). En general, hubo menos ambivalencias en este apartado, con muchos padres mostrándose firmes a favor o en contra de esta terapia, basándose en sus beneficios y sus riesgos. No obstante hubo padres que, expresando interés por esta intervención, indicaban sin embargo que era demasiado prematuro aceptar o rechazar la terapia ya que estaba en una fase experimental.

En el escenario pediátrico, la posibilidad de que el hijo se hiciera menos cariñoso y tuviera mayor conciencia de su estado evocó intensas respuestas a muchos de los encuestados, afirmando que sus hijos habían impactado positivamente en sus vidas y las de sus familias, y no arriesgarían un cambio en la personalidad de sus hijos. Este punto de vista se vio reforzado por los hipotéticos riesgos, incluido el tiempo relativamente corto en que se había estudiado el fármaco (2 años) y el desconocimiento de los efectos a largo plazo. Es frecuente que los padres afirmen el impacto positivo de sus hijos con síndrome de Down sobre sus vidas (Pillay et al., 2012; Skotko et al., 2011; Povee et al., 2012), y se ha descrito en estudios previos la preocupación de que la curación del síndrome de Down cambie negativamente la personalidad de sus hijos (Inglis et al., 2014), lo que indica que esta preocupación puede ser una barrera importante de cara a la adopción de cualquier nueva farmacoterapia por parte de la comunidad síndrome de Down. En

cambio y como contraste, los padres que apoyaron la intervención farmacológica contemplaron la posibilidad de que sus vidas se enriquecerían al mejorar la cognición de sus hijos y reducir su dependencia de cuidadores de forma inmediata y a largo plazo. Acompañaba a este apoyo la esperanza de que esta terapia reduciría las preocupaciones de los padres sobre el bienestar de sus hijos a largo plazo cuando murieran. Estudios anteriores han sugerido que la dependencia durante toda la vida es una importante preocupación de los padres en relación con sus hijos con síndrome de Down (Inglis et al., 2014; Pillay et al., 2012), especialmente ahora en que la duración media de la vida de las personas con síndrome de Down aumenta de forma constante (Bittles & Glasson, 2004; Bittles et al., 2007).

Quizá por esta razón, la solución pediátrica suscitó más respuestas ambivalentes. Muchos padres presentaron un ‘argumento de oposición’ en su respuesta, afirmando que comprenderían que otros padres apoyaran o rechazaran la terapia, o señalando las circunstancias que podrían hacer cambiar su opinión sobre la intervención. La verdad es que hubo importantes variaciones entre la respuesta “sí/no” seleccionada y el razonamiento que después se ofrecía en su respuesta. Muchos padres mostraron sentimientos conflictivos sobre este tratamiento por causa del desconocimiento de los riesgos a largo plazo y de su impacto sobre la personalidad. Muchos indicaron que tendrían en consideración a esta terapia sólo si nuevas investigaciones demostraran su seguridad y eficacia. Otros afirmaron que probarían la medicación en forma de ensayo clínico, y que lo suspenderían si vieran que sus efectos secundarios eran demasiado peligrosos. Es evidente que, para muchos padres, el riesgo de los efectos secundarios, conocidos o desconocidos, y las complicaciones a largo plazo inclinaron su opinión. Este resultado confirma los de estudios previos en los que se apreció en los padres de los niños con síndrome de Down un importante interés por los ensayos clínicos farmacológicos, si bien atemperados por

las preocupaciones relativas a la seguridad y los efectos a largo plazo (Reines et al., 2017).

Evaluación de los padres sobre los beneficios

Los encuestados valoraron frecuentemente las terapias propuestas basándose en la prioridad que daban a los síntomas y limitaciones de sus hijos en sus aspectos físico, neurocognitivo y psicosocial. En el cuadro prenatal, muchos sugirieron que la reducción de las complicaciones físicas del síndrome de Down primaban sobre la mejoría del CI o la cognición. Para contextualizar su respuesta, algunos padres contaban las experiencias de sus hijos en relación con las complicaciones físicas y los tratamientos invasivos (p. ej., cirugía cardíaca abierta). Estas respuestas reflejan la realidad de que el 50% de los niños con síndrome de Down han estado hospitalizados antes de los 3 años (So et al., 2007) por causa de su cardiopatía congénita, o patología gastrointestinal o de complicaciones respiratorias (Bull & Committee, 2011), y que estos problemas de salud impactan de modo importante sobre la salud física y mental de los padres (Bourke et al., 2008). Con todo, muchos fueron los que expresaron también el deseo de que sus hijos tuvieran un “CI típico” o mejoraran su cognición con el fin de que pudiesen integrarse mejor con sus compañeros, mejorar sus logros académicos, y aumentar su independencia.

Aunque muchos padres lamentaban la posibilidad de que una hipotética intervención pediátrica pudiera afectar la personalidad de su hijo, o expresaron sus temores de que, al mejorar la autoconciencia, sus hijos comprendieran más su estigma y la discriminación de la sociedad, sorprendentemente otros vieron estos efectos secundarios como posibles beneficios para sus hijos, explicando que la carencia de límites personales (p. ej., los abrazos excesivos) impactaba negativamente las relaciones con los demás. Tales respuestas a esta pregunta pueden depender del grado en que los

hijos han encontrado dificultades académicas o comportamentales, descritas por otros padres en este estudio. Muchos padres describían en sus repuestas unas situaciones desesperadas en su casa o en la escuela, lo que indica que estas experiencias influían en su apoyo por una farmacoterapia que podría mejorar el funcionamiento cognitivo de sus hijos. De hecho, nuestros resultados cuantitativos publicados previamente mostraron una correlación estadísticamente significativa entre la aprobación de las intervenciones prenatal y pediátrica cognitiva y la consideración del síndrome de Down como una carga para los hijos y/o familias de los encuestados. Puesto que los problemas conductuales de los hijos son frecuentemente descritos por los padres de hijos con síndrome de Down como los predictores más importantes de estrés parental y mal funcionamiento familiar (Bourke et al., 2008; Hauser-Cram et al., 2001; Hodapp et al, 2003; Most et al., 2006; Sloper et al., 1991; Stores et al., 1998; Ricci & Hodapp, 2003), la experiencia parental y el nivel de estrés pueden inducir a que los padres quieran probar una intervención en las primeras etapas.

Aplicación de las situaciones a su hijo concreto

Muchos encuestados contextualizaron la situación propuesta a la luz de si elegirían la intervención para sus propios hijos, recordando tanto las alegrías como los problemas de cuando criaron a su hijo con síndrome de Down. Este punto de vista fue evidente respecto a la propuesta prenatal, en la que muchos padres afirmaron que no dejarían a sus hijos ser “sujeto de ensayo” o “experimento médico”. Una minoría afirmó, ante esa misma propuesta, que alterar el ADN sería como “jugar a ser Dios” o “mezclarse con la naturaleza”, y eso refleja preocupaciones ya publicadas de mujeres embarazadas en relación con el cribado genético prenatal, y los temores públicos en relación con la medicina genómica en general (Pew Research Center, 2016a, 2016b). Un subgrupo interesante

de padres reconoció que, antes del nacimiento de sus propios hijos, podrían estar de acuerdo con esa intervención sin pensar en el miedo o la incertidumbre; pero muchos afirmaron que tras su experiencia personal sobre la crianza de un hijo con síndrome de Down, se sentían menos inclinados a elegir esa opción. Debe señalarse que, en nuestro anterior análisis cuantitativo, las respuestas “sí/no” ante estas propuestas mostraron relación estadística con los puntos de vista generales de los padres en relación con los efectos del síndrome de Down sobre sus hijos, pero no en relación con las edades de los padres ni de los hijos. Este resultado se ve reflejado en nuestro análisis cualitativo, en el que los padres a menudo se refieren a la hipotética intervención adentrándose en las circunstancias personales de sus hijos y sus familias.

Muchos padres mostraron interés en la terapia farmacológica pediátrica para el síndrome de Down, pero fueron categóricos en que no permitirían que sus hijos tomaran parte en una terapia experimental sin un estudio más completo. Un pequeño subgrupo expresó su punto de vista opuesto, afirmando que o bien ya habían incorporado a sus hijos en un ensayo clínico, o estaban utilizando suplementos vegetales con la esperanza de que ayudaran a sus hijos a alcanzar su pleno potencial. Este resultado refleja las motivaciones previamente comentadas por los padres de utilizar medicinas complementarias y alternativas en sus hijos con síndrome de Down, con el deseo de ser un “buen” padre (Prussing et al., 2005).

Limitaciones

Estas dos hipotéticas situaciones aquí descritas se basaron en la investigación preclínica y fueron elaboradas con el fin de comprender cómo contemplan los padres de hijos con síndrome de Down las posibles terapias futuras para mejorar la cognición. Sin embargo, estas escenas hipotéticas no pueden replicar plenamente los matices de una toma de decisión y las respuestas a situaciones

de la vida real. Los riesgos y beneficios indicados para cada situación son contemplados en teoría y pueden no reflejar el valor de estas terapias en la práctica si llegan a realizarse en el futuro. Debido a las limitaciones de la investigación mediante encuesta, no somos capaces de controlar la interpretación que se haga de guión argumental y de qué modo pueda afectar a las respuestas de los encuestados. Puesto que la encuesta fue distribuida online a través de los grupos de apoyo del síndrome de Down, puede haberse sesgado la muestra hacia padres más jóvenes, o más educados, o más expertos en el manejo de internet, o más comprometidos en el apoyo al síndrome de Down. El hecho de ser anónima la encuesta, puede haber influido sobre el tipo de respuestas. Finalmente, este estudio no incluyó a las personas con síndrome de Down, cuyas actitudes pueden diferir significativamente de las de sus padres u otros familiares; planeamos nuestra futura investigación para comprender los puntos de vista de este grupo tan interesado en la terapia futura de este síndrome.

CONCLUSIÓN

Es probable que en un futuro próximo se ofrezcan a madres embarazadas o a personas con síndrome de Down una terapia fetal dirigida a un cromosoma o a un gen, o un tratamiento farmacológico en la etapa pediátrica. En esta encuesta online basada en dos supuestos o escenas previsibles, los padres evaluaron los hipotéticos riesgos y beneficios de estos tratamientos futuros contemplados a través de diversas lentes. Para algunos padres, la posibilidad de mejorar la calidad de vida de sus hijos y familias, gracias a la mejoría de la salud física, de la capacidad cognitiva, la reducción de la problemática conductual y la mayor independencia de sus hijos fue razón suficiente para aceptar una terapia experimental prenatal o pediátrica. Para otros padres, el riesgo de aborto espontáneo o de un cambio de la personalidad de su hijo fue un riesgo de-

masiado importante. En ambas situaciones (prenatal y pediátrica) los padres consideraron como problemáticas las posibilidades de que el tratamiento pudiese resultar ineficaz o inseguro, y el hecho de que no hubiera investigación a largo plazo. El acuerdo general entre los encuestados en relación con ambas terapias, junto con la ambivalencia expresada por quienes inicialmente se inclinaban a rechazar la intervención, sugiere que la mayoría de los padres de hijos con síndrome de Down estarían interesados en considerar futuros tratamientos prenatales o pediátricos para mejorar la cognición. Sin embargo, nuestros resultados sugieren que buena parte de este apoyo depende del rigor con que se lleve a cabo la investigación sobre seguridad y eficacia, así como de la incorporación de consideraciones y voces del campo de la ética surgidas de la comunidad de la discapacidad, incorporaciones que han de ser incluidas en conversaciones progresivas sobre las potenciales intervenciones y el modo en que se hayan de llevar a cabo.

BIBLIOGRAFÍA

- Amano, T., Jeffries, E., Amano, M., Ko, A. C., Yu, H., & Ko, M. S. (2015). Correction of Down syndrome and Edwards syndrome aneuploidies in human cell cultures. *DNA Res*, 22(5), 534-331-342. doi:10.1093/dnares/dsv016
- Bartesaghi, R., Haydar, T. F., Delabar, J. M., Dierssen, M., Martínez-Cué, C., & Bianchi, D. W. (2015). New Perspectives for the Rescue of Cognitive Disability in Down Syndrome. *J Neurosci*, 35(41), 13843-13852. doi:10.1523/JNEUROSCI.2775-15.2015
- Bittles, A. H., Bower, C., Hussain, R., & Glasson, E. J. (2007). The four ages of Down syndrome. *Eur J Public Health*, 17(2), 221-225. doi:10.1093/eurpub/ckl103
- Bittles, A. H., & Glasson, E. J. (2004). Clinical, social, and ethical implications of changing life expectancy in Down syndrome. *Dev Med Child Neurol*, 46(4), 282-286. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15077706>
- Bourke, J., Ricciardo, B., Bebbington, A., Aiberti, K., Jacoby, P., Dyke, P., . . . Leonard, H. (2008). Physical and mental health in mothers of children with Down syndrome. *J Pediatr*, 153(3), 320-326. doi:10.1016/j.jpeds.2008.02.047

- Bull, M. J., & Committee, O. G. (2011). Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics*, *128*(2), 393-406. doi:10.1542/peds.2011-1605
- Chevrette, M. (2016). Statement from LuMind Research Down Syndrome Foundation on the Roche Clinical Trials. Retrieved from <https://www.lumindrds.org/statement-from-lumind-research-down-syndrome-foundation-on-the-roche-clinical-trials/>
- Cunningham, C. (2006). *Down Syndrome*. Souvenir Press. Retrieved from https://play.google.com/store/books/details?id=pyztCQAAQBA-J&source=gbs_api
- de Graaf, G., Buckley, F., & Skotko, B. G. (2015). Estimates of the live births, natural losses, and elective terminations with Down syndrome in the United States. *Am J Med Genet A*, *167A*(4), 756-767. doi:10.1002/ajmg.a.37001
- de la Torre, R., & Dierssen, M. (2012). Therapeutic approaches in the improvement of cognitive performance in Down syndrome: past, present, and future. *Prog Brain Res*, *197*, 1-14. doi:10.1016/B978-0-444-54299-1.00001-7
- Fidler, D. J. (2006). The emergence of a syndrome-specific personality profile in young children with Down syndrome. *Downs Syndr Res Pract*, *10*(2), 53-60. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16869362>
- Guedj, F., & Bianchi, D. W. (2013). Noninvasive prenatal testing creates an opportunity for antenatal treatment of Down syndrome. *Prenat Diagn*, *33*(6), 614-618. doi:10.1002/pd.4134
- Guedj, F., Bianchi, D. W., & Delabar, J. M. (2014). Prenatal treatment of Down syndrome: a reality. *Curr Opin Obstet Gynecol*, *26*(2), 92-103. doi:10.1097/GCO.0000000000000056
- Hart, S. J., Visootsak, J., Tamburri, P., Phuong, P., Baumer, N., Hernandez, M. C., . . . Spiridigliozzi, G. A. (2017). Pharmacological interventions to improve cognition and adaptive functioning in Down syndrome: Strides to date. *Am J Med Genet A*, *173*(11), 3029-3041. doi:10.1002/ajmg.a.38465
- Hauser-Cram, P., Warfield, M. E., Shonkoff, J. P., Krauss, M. W., Sayer, A., & Upshur, C. C. (2001). Children with disabilities: a longitudinal study of child development and parent well-being. *Monogr Soc Res Child Dev*, *66*(3), i-viii, 1. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11677873>
- Hodapp, R. M., Ricci, L. A., Ly, T. M., & Fidler, D. J. (2003). The effects of the child with Down syndrome on maternal stress. *Br J Develop Psychol*, *21*(1), 137-151. doi:10.1348/026151003321164672
- Inglis, A., Lohn, Z., Austin, J. C., & Hippman, C. (2014). A 'cure' for Down syndrome: what do parents want? *Clin Genet*, *86*(4), 310-317. doi:10.1111/cge.12364

- Jiang, J., Jing, Y., Cost, G. J., Chiang, J. C., Kolpa, H. J., Cotton, A. M., . . . Lawrence, J. B. (2013). Translating dosage compensation to trisomy 21. *Nature*, *500*(7462), 296-300. doi:10.1038/nature12394
- Li, L. B., Chang, K. H., Wang, P. R., Hirata, R. K., Papayannopoulou, T., & Russell, D. W. (2012). Trisomy correction in Down syndrome induced pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*, *11*(5), 615-619. doi:10.1016/j.stem.2012.08.004
- Marchione, M. (2018). Chinese researcher claims first gene-edited babies. *AP*. Retrieved from <https://www.apnews.com/4997bb7aa36c-45449b488e19ac83e86d>
- Martínez-Cué, C., Martínez, P., Rueda, N., Vidal, R., García, S., Vidal, V., Corrales, A., Montero, J. A., Pazos, Á., Flórez, J., . . . , Hernández M. C. (2013). Reducing GABAA $\alpha 5$ receptor-mediated inhibition rescues functional and neuromorphological deficits in a mouse model of Down syndrome. *J Neurosciences* *33*(9):3953-66. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1203-12.2013.
- Most, D. E., Fidler, D. J., Booth-LaForce, C., Laforce-Booth, C., & Kelly, J. (2006). Stress trajectories in mothers of young children with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res*, *50*(Pt 7), 501-514. doi:10.1111/j.1365-2788.2006.00796.x
- Pew Research Center (2016a). American voices on ways human enhancement could shape our future. Retrieved from http://assets.pewresearch.org/wp-content/uploads/sites/14/2016/07/PS_2016.07.26_Human-Enhancement-Focus_FINAL.pdf
- Pew Research Center (2016b). US public wary of biomedical technologies to 'enhance' human abilities. Retrieved from http://assets.pewresearch.org/wp-content/uploads/sites/14/2016/07/02120148/PS_2016.07.26_Human-Enhancement-Survey_FINAL.pdf
- Pillay, D., Girdler, S., Collins, M., & Leonard, H. (2012). "It's not what you were expecting, but it's still a beautiful journey": the experience of mothers of children with Down syndrome. *Disabil Rehabil*, *34*(18), 1501-1510. doi:10.3109/09638288.2011.650313
- Povee, K., Roberts, L., Bourke, J., & Leonard, H. (2012). Family functioning in families with a child with Down syndrome: a mixed methods approach. *J Intellect Disabil Res*, *56*(10), 961-973. doi:10.1111/j.1365-2788.2012.01561.x
- Prussing, E., Sobo, E. J., Walker, E., & Kurtin, P. S. (2005). Between 'desperation' and disability rights: a narrative analysis of complementary/alternative medicine use by parents for children with Down syndrome. *Soc Sci Med*, *60*(3), 587-598. doi:10.1016/j.socscimed.2004.05.020
- Regalado, A. (2018). EXCLUSIVE: Chinese scientists are creating CRISPR babies. Retrieved from <https://www.technologyreview.com/s/612458/exclusive-chinese-scientists-are-creating-crispr-babies/>
- Reines, V., Charen, K., Rosser, T., Eisen, A., Sherman, S. L., & Visootsak,

- J. (2017). Parental Perspectives on Pharmacological Clinical Trials: a Qualitative Study in Down Syndrome and Fragile X Syndrome. *J Genet Couns*, 26(6), 1333-1340. doi:10.1007/s10897-017-0111-x
- Ricci, L. A., & Hodapp, R. M. (2003). Fathers of children with Down's syndrome versus other types of intellectual disability: perceptions, stress and involvement. *J Intellect Disabil Res*, 47(Pt 4-5), 273-284. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12787159>
- Sheppard, M., Spencer, R. N., Ashcroft, R., David, A. L., & EVERREST, C. (2016). Ethics and social acceptability of a proposed clinical trial using maternal gene therapy to treat severe early-onset fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 47(4), 484-491. doi:10.1002/uog.15880
- Sigman, M., Ruskin, E., Arbeile, S., Corona, R., Dissanayake, C., Espinosa, M., . . . Zierhut, C. (1999). Continuity and change in the social competence of children with autism, Down syndrome, and developmental delays. *Monogr Soc Res Child Dev*, 64(1), 1-114. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10412222>
- Skotko, B. G., Levine, S. P., & Goldstein, R. (2011). Having a son or daughter with Down syndrome: perspectives from mothers and fathers. *Am J Med Genet A*, 155A(10), 2335-2347. doi:10.1002/ajmg.a.34293
- Sloper, P., Knussen, C., Turner, S., & Cunningham, C. (1991). Factors related to stress and satisfaction with life in families of children with Down's syndrome. *J Child Psychol Psychiatry*, 32(4), 655-676. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1830885>
- So, S. A., Urbano, R. C., & Hodapp, R. M. (2007). Hospitalizations of infants and young children with Down syndrome: evidence from inpatient person-records from a statewide administrative database. *J Intellect Disabil Res*, 51(Pt 12), 1030-1038. doi:10.1111/j.1365-2788.2007.01013.x
- Stagni, F., Giacomini, A., Guidi, S., Ciani, E., & Bartesaghi, R. (2015). Timing of therapies for Down syndrome: the sooner, the better. *Front Behav Neurosci*, 9, 265. doi:10.3389/fnbeh.2015.00265
- Stores, R., Stores, G., Fellows, B., & Buckley, S. (1998). Daytime behaviour problems and maternal stress in children with Down's syndrome, their siblings, and non-intellectually disabled and other intellectually disabled peers. *J Intellect Disabil Res*, 42(Pt 3), 228-237. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9678407>

3.2. ¿QUÉ PIENSAN LOS PADRES ANTE LOS ENSAYOS CLÍNICOS REALIZADOS EN EL SÍNDROME DE DOWN PARA MEJORAR LA COGNICIÓN Y LOS PROBLEMAS CLÍNICOS?²

**Kirsten M. Christensen, Margaret Hojlo, Anna Milliken,
Nicole T. Baumer**

Parent Attitudes Toward Enhancing Cognition and Clinical Research Trials in Down Syndrome: A Mixed Methods Study. Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics 42: 380-388, 2021

INTRODUCCIÓN

En esta nueva era de profundos avances en el conocimiento del neurodesarrollo, abundan los tratamientos experimentales que abordan las características y los problemas esenciales propios de los trastornos del neurodesarrollo (p.ej., el síndrome X-frágil, el autismo o el síndrome de Down). Nuevos tratamientos farmacológicos basados en datos biológicos, aplicados a modelos de síndrome de Down, muestran una recuperación total o parcial de los déficit cognitivos; y hay ya ensayos clínicos aplicados a individuos con síndrome de Down que intentan mejorar su cognición.

El artículo es un amplio resumen en español del original inglés.

Si bien la comunidad médica y científica se centra en estrategias que mejoren la cognición, la comunidad síndrome de Down no termina de aceptar de manera universal estos esfuerzos. Incluso los padres pueden verse más atraídos por una medicina alternativa/complementaria. Cuando apareció el estudio experimental en el que el cromosoma 21 extra podía ser silenciado en cultivos celulares, una encuesta realizada a 100 padres de niños con síndrome de Down en la que se les preguntaba sobre su actitud hacia la posibilidad de “curar” el síndrome de Down mostró que, si bien la mayoría consideraba que la reversión de la discapacidad intelectual sería positiva, tenía sentimientos variados sobre si desearían intentar “curar” el síndrome de Down. Las respuestas al cuestionario destacaban la complejidad de los factores que contribuyen a las actitudes de los padres. Otro estudio cualitativo mostró las reticencias de los padres en relación con los ensayos clínicos, refiriéndose a sus temores sobre la seguridad y las implicaciones a largo plazo de la intervención farmacológica, y destacaron la importancia de tener en cuenta al hijo en el proceso de decisión. En una reciente investigación sobre las perspectivas de los padres en relación con el silenciamiento prenatal del cromosoma y las intervenciones farmacológicas para mejorar la cognición, los padres expresaron su ambivalencia a la hora de contraponer la calidad de vida de su hijo con la necesidad del riesgo o seguridad. El apoyo de los padres a estas intervenciones dependía en alto grado de los riesgos de estas intervenciones y de la influencia que pudieran ejercer sobre la personalidad de su hijo.

A ello se suma la visión del Movimiento por los Derechos de la Discapacidad, que critica la visión de la discapacidad como entidad digna de compasión que deba repararse, lo que ha facilitado el camino hacia una mayor aceptación social y la inclusión social de las personas con discapacidad del desarrollo. Resulta, pues, crítico considerar cómo los esfuerzos de la investigación biomédica encajan en este marco y misión del Movimiento por los Derechos de la Discapacidad, sopesar las implicaciones más generales de los esfuerzos científicos y explorar las tensiones presentes dentro de la comunidad del síndrome de Down.

MÉTODOS

Nuestro estudio dispuso de tres procedimientos:

1. Una encuesta online que contenía: *a)* tres preguntas sobre las actitudes de revertir la discapacidad intelectual e ideas sobre la “curación” del síndrome de Down, y una pregunta sobre el interés por participar en los ensayos clínicos con fármacos; *b)* historia médica y del desarrollo del hijo con síndrome de Down e inventario de los servicios/apoyos que recibía; *c)* situación socio-demográfica de padres e hijo. A quienes completaron la encuesta se les ofreció responder a una entrevista telefónica por si deseaban añadir algunas ideas. Constó de 37 participantes.
2. Una entrevista telefónica de final abierto para profundizar en las actitudes de los participantes. Se fue ajustando en el curso de la recogida de datos para mejorar y aclarar conceptos y respuestas. Duración: 30-90 minutos. Constó de 21 participantes.
3. Reunión de grupo en una sala de seminarios dentro de nuestra institución y centrado en los temas de discusión y análisis. Constó de 3 participantes.

La inmensa mayoría de las personas participantes fueron madres con edades entre 35 y 54 años, casadas o en relación estable, con nivel educativo de bachillerato, o de grado graduad/profesional.

RESULTADOS

Datos de la encuesta online: resultados cuantitativos

Las preguntas y respuestas fueron:

1. Si fuera posible revertir la discapacidad intelectual, ¿cómo se sentiría ante ello? Positivo: 65%; negativo: 0%; inseguro: 35%.

2. Si fuera posible “curar” el síndrome de Down de su hijo, ¿cómo se sentiría ante ello? Positivo: 35%; negativo: 27%; inseguro: 38%.
3. ¿Cree que los investigadores deberían intentar encontrar algo curativo del síndrome de Down? Positivo: 43%; negativo: 24%; inseguro: 33%.
4. ¿Consideraría que su hijo con síndrome de Down participara en un ensayo clínico sobre fármacos? Positivo: 35%; negativo: 27%; inseguro: 38%.

Se observaron las siguientes correlaciones:

1. El *revertir la discapacidad/mejorar la cognición* guardó correlación con “*curar*” el síndrome de Down y el *deseo de participar en ensayos farmacológicos* ($p < 0,01$) y *curar el síndrome de Down* guardó correlación con *los investigadores deben curar* ($p < 0,01$).
2. *El diagnóstico de trastornos de atención e hiperactividad (TDAH) y/o trastornos de conducta* mostró significación estadística en su relación con el *deseo de participar en ensayos farmacológicos*.
3. Fue significativa la correlación positiva entre el *nivel de educación* de los padres y la manifestación de *querer curar*.

Datos de las entrevistas: análisis cualitativos

Tanto en las entrevistas individuales como en la reunión de grupo surgieron 5 temas principales.

1. Definir la cognición y preocupaciones en relación con ella

La describieron como la capacidad para pensar a un nivel elevado, como capacidad mental, capacidad para procesar. Más de la mitad expresaron que el pensamiento a un nivel elevado era uno

de los aspectos de la cognición de su hijo que más le preocupaba. Como uno de los participantes lo resumió:

“La cognición significaría la capacidad para comprender las conductas y sus consecuencias, la seguridad en la vida cotidiana, la capacidad para vivir de manera independiente, para comprender las prácticas, para aprender cómo cuidarse a sí mismo y de cómo llevar a cabo exactamente las cosas que damos por supuestas.”

2. Ventajas y desventajas de mejorar la cognición

Las ventajas más citadas fueron la mayor oportunidad de inclusión en situaciones sociales/comunidad, mayor comprensión social, mayores amistades. Funcionarían mejor y más independientemente en sociedad porque tendrían mejor funcionamiento adaptativo y habilidades para sentirse seguros, estar solos, defenderse. Si bien casi todos expresaron la mejoría cognitiva en términos positivos, muchos comentaron que esto dependería de las circunstancias, la edad y el tipo de intervención:

“No me gustaría hacer ningún tipo de investigación u operaciones médicas en mi hija, ahora que ya ha nacido; pero si hubiera un modo de ayudarles antes de que nacieran, para mejorar esto, sería algo a considerar.”

También expresaron el deseo de que la cognición y otros aspectos de la salud y del desarrollo cambiaran de manera paralela:

“¿En qué beneficiaría un mayor CI si no puedes utilizar esas habilidades?... Si algunos pudieran utilizar ese mayor CI con sus capacidades, y ser colocados en el ambiente adecuado para que se vieran cumplidas... No me parece que deberías hacer un poco

más listo a alguien si después no le das el apoyo para ayudar a que sus cuerpos o su lenguaje funcionen de acuerdo con su mayor inteligencia. “

Preguntados por las posibles desventajas de mejorar su cognición, la preocupación más importante fue la de cambiar la concreta personalidad de sus hijos, su apertura, su mirada positiva, su felicidad. La mayoría de los participantes centraron sus preocupaciones en el contexto de que la personalidad de sus hijos había afectado positivamente a sus propias vidas, las de sus familiares y las de sus afines.

“Su magnetismo, su empatía hacia los demás, su manera de conectar fuertemente con la gente; me pregunto si perdería todo eso.”

“Posee realmente una perspectiva única, y la verdad, a veces necesitamos personas que piensen un poco fuera de lo común... Casi me siento como si estuviera en el punto en que no deseas cambiar su cognición si eso hace que pierda esa faceta singular de su personalidad.”

“Mi hija es muy afectuosa y encantadora y no querría que cambiara. No desearía que se viera atrapada por toda la negatividad que sería... que nos rodea todo el tiempo, que no fuera la chica feliz que ahora es.”

Los participantes coincidieron en su temor de que pudieran surgir nuevos problemas de salud mental, debido a que los problemas médicos y las características físicas propias del síndrome de Down no cambiaran a pesar de que lo hiciera su capacidad cognitiva. Consideraban que los sesgos y el estigma sobre las personas con discapacidades del desarrollo persistirían con independencia del nivel cognitivo.

3. Prioridades en la investigación sobre la familia y apoyo a los esfuerzos científicos/médicos

Con gran frecuencia afirmaron que se prestarían a participar en los estudios si los esfuerzos de la investigación se concentraran en mejorar la educación, los recursos, y el apoyo diario a las familias. Muchos destacaron que los avances en estas áreas influirían aspectos de las vidas de las familias, que podrían utilizarse como el apoyo más inmediato. Como aclaró un participante:

“Creo que buena parte de la investigación debería dedicarse no precisamente a tratar de cambiar el hijo, intentando mejorarlo, sino a mejorar los recursos de los padres y las familias y las comunidades, para ayudarles a apoyar a ese hijo y comprender sus necesidades”.

Mencionaron también la importancia de la investigación sobre la educación (ayudas a los educadores y profesionales médicos), el apoyo conductual (instrumentos para manejar conductas), temas médicos (en particular la enfermedad de Alzheimer, señalando que atender a la investigación esta enfermedad en el síndrome de Down beneficiaría también a las personas que no lo tienen). Se mencionaron también los problemas del desarrollo (en especial los de comunicación y de conducta), funcionamiento cognitivo, educación/manejo en la escuela; y algunos insistieron en que los investigadores deberían tener en cuenta las prioridades de las familias y los individuos con síndrome de Down para informar sobre su trabajo: “el asunto más crítico es probablemente estudiar lo que a la gente le gustaría y lo que es importante para nosotros, tal como lo hemos analizado hoy,”; “los investigadores que estudian temas cognitivos sobre el síndrome de Down deberían estar más tiempo con las personas con síndrome de Down”. Casi todos los participantes apoyaban los esfuerzos científicos y médicos dedicados a

comprender y mejorar la cognición, y defendían que los ensayos clínicos que tratan de mejorar la cognición van en la dirección correcta por la que la comunidad científica debe seguir avanzando.

4. Voluntad de participar en los ensayos clínicos

Aunque el apoyo en conjunto a los esfuerzos científicos y médicos fue alto, los participantes expresaron al mismo tiempo su preocupación por los temas de seguridad (incluidos los efectos secundarios), y los aspectos técnicos y logísticos de los ensayos clínicos con fármacos. Mientras la mitad afirmó que aceptarían efectos secundarios ligeros (p.ej., cefaleas), la mayoría concluyó que sólo aceptarían riesgos potencialmente sustanciales si las intervenciones fueran dirigidas a tratar urgencias “médicas” (p.ej., cardíacas), pero no para las dirigidas a problemas de desarrollo o cognitivos.

“...los beneficios deben superar a los riesgos... si tienes un hijo que presenta un problema médico grave, vas sin dudarlo las más de las veces. La cognición es un tema bien diferente.”

Los participantes alegaron también que, además del mecanismo de intervención y su permanencia o impacto del fármaco a largo plazo, les importaban grandemente los niveles de seguridad y eficacia. “Me gustaría saber que no se vería afectada de forma adversa, y ... que existían suficientes pruebas de que merecía la pena gastar tiempo y energía”.

Se mencionaron factores propios del niño, como su capacidad para comunicar los efectos secundarios de una terapia experimental: “No me siento tranquila sin saber, y con el hijo que no es capaz de decirnos lo que experimenta”. Afirmaron que se sentirían mejor para iniciar un ensayo si el fármaco hubiese sido ya probado en niños, con o sin discapacidad intelectual y del desarrollo, pero

más de la mitad no aceptaban someterlo a ningún fármaco experimental:

“Lo primero sería conocer que no le va a ser peligroso. Esa sería mi mayor preocupación. Ya sabes, si eso implica medicamentos orales que no han sido realmente probados en niños, tendría que decir que no.”

Algunos de los participantes concluyeron que sólo considerarían las opciones no farmacológicas para mejorar la cognición: “Sólo participaría en ensayos sobre la conducta, nunca en pruebas sobre la cognición ... No quiero participar en ensayos de fármacos. No quiero darle fármacos innecesariamente, con independencia de lo que sean”.

Los factores de tipo logístico más citados que las familias considerarían antes de incorporarse a un ensayo clínico fueron la disponibilidad de un horario en función de la carga familiar, el compromiso de la duración total, la distancia, posibles gastos extra y frecuencia de las visitas. Todos mencionaron que el altruismo y la contribución a la comunidad síndrome de Down formarían parte de la decisión a participar en el ensayo. La financiación económica no fue un factor demasiado determinante: “Realmente no nos preocupa la compensación. Pienso que con sólo educar al mundo es suficiente compensación”.

5. Sistemas de creencias personales y sociales y apreciación de la neurodiversidad

Varios participantes suscitaron de manera espontánea consideraciones y preocupaciones éticas sobre la mejora cognitiva, que llevarían a una pendiente deslizante hacia la “curación” y la erradicación/prevenición del síndrome de Down a escala de población.

“... en tanto en cuanto permanezcamos en la vía correcta de decir que valoramos a las personas con síndrome de Down, y las valoramos tanto que deseamos ayudar a que sus vidas sean aún mejores, entonces sí que sigo esa vía; pero lo que sí deseo es evitar esa vía oscura que dice que necesitamos de alguna manera erradicarlo del mundo”.

“Por eso la palabra “curación” tiene para mí una connotación de que algo va mal en mi vida y ustedes intentan arreglarlo, y esa es la pieza con la que discrepo con ... ese tipo de lenguaje que sigue fomentando esta idea falsa ... que la gente con síndrome de Down son menos que...”.

Más de la mitad de los padres describieron explícita o implícitamente que sus actitudes y perspectivas evolucionaron con el tiempo. En su mayoría, esa evolución reflejó un cambio desde un primer periodo de miedo, preocupación y tristeza por tener un hijo con síndrome de Down a un estado de aceptación y gratitud. Otros comentaron sobre su deseo inicial de mejorar la cognición de su hijo, pero cómo esa visión cambió con el tiempo: “... ahora sí que tengo una hija, y ella vive en mi vida y vive en mi mundo, y compruebo su valor”.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio refleja una compleja interrelación conceptual entre los factores específicos del hijo, los factores logísticos y de seguridad, y los valores que tienen que ver con las actitudes de los padres hacia la mejoría cognitiva y la participación de su hijo con síndrome de Down en los ensayos clínicos, tal como se resume en la tabla 1.

Predominantemente, los padres apoyaron los esfuerzos por mejorar el funcionamiento cognitivo pero se resistieron a que su hijo participara en el ensayo clínico de un fármaco dirigido a mejorar

Tabla 1. Información de los padres sobre los factores que contribuyen a sus actitudes acerca del enriquecimiento cognitivo y la participación en los ensayos clínicos sobre el síndrome de Down.

FACTORES A FAVOR		FACTORES EN CONTRA	
ESPECÍFICOS DEL NIÑO	LOGÍSTICOS, SEGURIDAD	ESPECÍFICOS DEL NIÑO	LOGÍSTICOS, SEGURIDAD
PERSONALES, SOCIALIZACIÓN		PERSONALES, SOCIALIZACIÓN	
<ul style="list-style-type: none"> - Presencia de TDAH, otros trastornos conductuales. - Menor capacidad de comunicación. - Menor funcionamiento adaptativo 	<ul style="list-style-type: none"> - Fase avanzada en el ensayo clínico con mayor experiencia sobre seguridad y resultados. - Efectos secundarios leves o no se esperan 	<ul style="list-style-type: none"> - Miedo de que el aumento de cognición reduzca la personalidad del niño, su ingenuidad y su felicidad. - Preocupación por iniciar un nuevo tratamiento si el niño si el niño no es capaz de comunicar el impacto o los efectos secundarios 	<ul style="list-style-type: none"> - Gran esfuerzo logístico o de horarios (temor de perder horas escolares - Mayor probabilidad de efectos secundarios o posibles reacciones secundarias graves
<ul style="list-style-type: none"> - Altruismo. - Percepción de que la mejora de la cognición puede mejorar amistades, independencia, inclusión, aceptación 	<ul style="list-style-type: none"> - Prevención ante la erradicación, la cura. - Evolución con el tiempo de las creencias y valores: tratamiento prenatal vs. postnatal. - Valorar la neurodiversidad y la aceptación, independencia de la capacidad. - Deseo de investigar, en cambio, sobre terapias conductuales y educativas 		

la cognición. Mediante entrevistas en profundidad, surgieron ricos temas que pueden explicar esta discrepancia. Indicaron que sus prioridades y límites eran diferentes para las condiciones relacionadas con el “desarrollo” y para las condiciones estrictamente “médicas” (enfermedad de Alzheimer, cardiopatías): el mejorar sólo la cognición no justificaría necesariamente los posibles riesgos de los tratamientos experimentales, mientras que sí lo haría el tratamiento experimental de los problemas “médicos”. Sin embargo, hubo algunos factores que contribuyeron a la valoración del participante sobre si la mejora cognitiva es un beneficio suficiente para aceptar sus reservas y superar las barreras, como son la logística, los efectos secundarios y el temor a lo desconocido. Parece, pues, que hay un entramado de factores que marcan un límite en su voluntad de participar en los ensayos clínicos con un fármaco. Estos factores diversos destacan con un mayor o menor relieve en los distintos individuos, y de este modo influyen de forma singular en sus perspectivas.

En primer lugar, ciertas características del hijo como son los temas de comunicación, el TDAH, los problemas de conducta van asociadas con actitudes, lo que sugiere que estos factores son de suficiente preocupación como para animar a los padres a que crucen ese límite teórico para llevar a cabo un tratamiento experimental. Tener un hijo con más dificultades o menos habilidades verbales inclinaba a sus padres a apoyar los esfuerzos para una mejora cognitiva, posiblemente porque veían que los problemas de su hijo afectaban de forma negativa la calidad de vida en su conjunto, su independencia, sus oportunidades y su capacidad para participar en su comunidad. En este sentido, la mejora cognitiva podría contemplarse como un camino hacia una vida menos aislada y más plena de su hijo. En cambio, los padres de hijos con menos problemas de comunicación y conducta pueden sentirse más preocupados de que la mejoría cognitiva pueda cambiar la personalidad de su hijo y la visión del mundo, introduciendo

aspectos nada agradables propios de una mayor conciencia de sí mismos, como la autoconciencia sobre su propio físico o el reconocimiento de prejuicios.

En segundo lugar, los temores sobre la seguridad, las implicaciones a largo plazo y la carga logística de los ensayos afectaron a las actitudes de los padres. Aunque en general se mostraron abiertos a la idea de la investigación para mejorar la cognición, expresaron su miedo sobre posibles efectos secundarios y consecuencias no pretendidas del efecto deseado (p.ej., la mayor cognición que permitiera a los individuos a ser más conscientes de sus limitaciones o de las reacciones negativas de la sociedad). Estaban mucho más proclives a participar en las fases tardías del ensayo clínico que en las primeras, y se preocupaban por la carga de los horarios / disponibilidad de la familia (p.ej., su hijo perdería horas de escolarización/terapias). Estos temores pueden ayudar a explicar por qué, aunque casi todos los padres respaldaban como positiva la reversión de la discapacidad intelectual, la mayoría no estaba abierta a que su hijo participara en un ensayo clínico con fármacos.

Por último, los sistemas de convicciones y los valores de los padres —particularmente en el contexto de los derechos de la discapacidad— contribuyeron también a estas actitudes. De forma expresa, reaccionaron negativamente al concepto de “curación” y señalaron a las barreras sociales como elementos más a menudo problemáticos que a las dificultades cognitivas o funcionales del niño. Algunos padres cuestionaron la propia afirmación de que el funcionamiento cognitivo fuera el área más necesitada de investigar, destacando en cambio la necesidad de una educación social sobre las personas con síndrome de Down y la celebración de la neurodiversidad. Muchos mencionaron espontáneamente la necesidad más urgente de investigar sobre los tratamientos educativos y conductuales, así como sobre los servicios y apoyos que se pueden obtener pero que no están disponibles para las personas con síndrome de Down, como es el análisis aplicado de la conducta.

En general, destacaron la importancia de alinear las perspectivas de los clínicos, los investigadores, las familias y las personas con síndrome de Down.

La mayoría de estos hallazgos coinciden en buena parte con los resultados de investigaciones previas realizadas por otros autores (Reines et al., 2017; Riggan et al., 2020; Inglis et al., 2014).

OBSERVACIONES

La mayoría de los participantes eran madres biológicas de raza blanca y elevado estado socioeconómico y educativo en el área de Nueva Inglaterra (USA), lo que limita la generalización de los resultados. Comparado con la demografía general de nuestra clínica, puede afirmarse que la muestra no es representativa de población clínica. Padres con menor capacidad de acceso a programas terapéuticos, recursos escolares y otros medios de mejorar la capacidad cognitiva pueden mostrar mayor interés por las soluciones farmacológicas. Por otra parte, quienes completaron la encuesta y además se sometieron a la entrevista puntuaron más alto a sus hijos como más gravemente afectados, lo que puede sugerir que los padres se sentían más motivados para compartir sus experiencias o necesitaban más apoyo. Puede suceder también que estuvieran más interesados en la investigación y dedicaran más tiempo a reflexionar sobre estos temas.

Como datos positivos, destaca el haber utilizado un método mixto y muy riguroso en la codificación cualitativa que permitió recoger las ricas, profundas y matizadas perspectivas sobre temas complejos del síndrome de Down que no habían sido explorados previamente. Además los participantes representaban a padres de hijos en una amplia franja de edad, lo que ha favorecido disponer de una más amplia perspectiva tanto en lo referente a los padres como a sus hijos. Y a muchos de estos padres nunca se les había dado la oportunidad de expresar sus opiniones sobre la cognición de sus hijos y la investigación con ella relacionada. Es de desear

que en el futuro se analicen también las opiniones de las propias personas con síndrome de Down.

Inglis A, Lohn Z, Austin JC, et al. A “cure” for Down syndrome: what do parents want? *Clin Genet* 2014;86:310–317.

Reines V, Charen K, Rosser T, et al. Parental perspectives on pharmacological clinical trials: a qualitative study in Down syndrome and fragile X syndrome. *J Genet Couns* 2017;26:1333–1340.

Riggan KA, Nyquist C, Michie M, et al. Evaluating the risk and benefits of genetic and pharmacological interventions for Down syndrome: views of parents. *Am J Intellect Dev Disabil* 2020;125:1–13.

COMENTARIO

En los últimos 40 años ha habido una marcada evolución en las actitudes de los padres ante la posibilidad de tratar con medicamentos a sus hijos con síndrome de Down: desde una credibilidad absoluta ante cualquier sugerencia escasamente fundamentada, a una reticencia o desconfianza ante fármacos que en los modelos animales han demostrado cierta utilidad para mejorar algunos elementos cognitivos. Lo notable es observar que la resistencia aumenta conforme se conoce mejor la evolución natural de las personas con síndrome de Down, cuando están bien apoyadas por intervenciones oportunas desde la cuna.

El artículo ofrece numerosos posibles factores que se imbrican y entremezclan. ¿Qué se quiere? ¿Qué se pretende mejorar? ¿Qué significa, en este mundo, una persona con síndrome de Down? ¿Que seguridades se ofrecen? ¿Y a costa de qué? ¿En qué circunstancias admitiría la prescripción de un fármaco? ¿Durante cuánto tiempo? Quizá campañas de propaganda de un producto concreto, que han sido muy agresivas basadas en datos muy parciales y limitados, están contribuyendo a incrementar esta desconfianza. Las opiniones de los padres recogidas en este artículo, ciertamente, invitan a la reflexión de los investigadores sobre sus creencias y sus prácticas.



CONSIDERACIONES A TENER EN CUENTA EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Sarah J. Hart, Jeannie Visootsak, Paul Tamburri, Patrick Phuong, Nicole Baumer, Maria-Clemencia Hernandez, Brian G. Skotko, Cesar Ochoa-Lubinoff, Xavier Liogier D'Ardhuy, Priya S. Kishnani, Gail A. Spiridigliozzi

Pharmacological interventions to improve cognition and adaptive functioning in Down syndrome: Strides to date. Am. J. Med. Genetics, Part A (2017). <https://doi:10.1002/ajmg.a.38465>

La realización de la investigación mediante ensayos clínicos en el síndrome de Down va asociada a problemas intrínsecos a la búsqueda y reclutamiento, retención, consentimiento, logística de los procedimientos para llevar a cabo el estudio, y evaluaciones de la seguridad y eficacia del producto. Vamos a describir algunos de los actuales problemas y las posibles estrategias para abordarlos desde la perspectiva de investigadores que poseen experiencia en la investigación sobre esta población.

1. Reclutamiento y comunicación con los posibles participantes

- Establecer expectativas realistas a través de sondeo telefónico e informar a los padres sobre los criterios de inclusión/exclusión y las tareas a realizar

- En situaciones en las que los padres hayan participado en ensayos anteriores de intervención en los que no se ha demostrado eficacia, es importante la comunicación y mostrar sensibilidad hacia las preocupaciones de las familias, con el fin de facilitar su comprensión sobre el proceso de la investigación, e impedir su desilusión con vistas a futuros estudios.

2. Consentimiento informado

- Dar tiempo amplio y utilizar en los materiales un lenguaje sencillo, claro y adecuado a la edad
- Hacer que el cuidador proporcione un co-consentimiento, incluso cuando un participante adulto con SD sea su propio tutor legal
- Los investigadores deben tener en cuenta y valorar el disentimiento del participante con SD e interrumpir su participación si se aprecia que el disentimiento es importante.

3. Diseño del estudio

- Considerar el orden en que se ha de gestionar el procedimiento, como por ejemplo los efectos de participar en las pruebas neuropsicológicas tras haber realizado maniobras que pueden producir ansiedad (p. ej., extracción de sangre). Algunos resultados podrían verse afectados por la necesidad de interrupciones (p. ej., mediciones de memoria).
- Minimizar posible efectos debidos a la práctica en las mediciones de la memoria, ya que al repetir las mediciones puede originar falsas mejorías en las puntuaciones de memoria. Además, si se administran diferentes tests de memoria de forma secuencial, el recuerdo puede verse confundido por los errores de intrusión derivados de otro subtest. Pueden superarse estos problemas si se realizan las pruebas

de memoria den menos frecuencia o se espacian los tests temporalmente.

- Considere modificar los materiales para hacerlos más asequibles a la población en estudio. Algunas mediciones de estudio frecuentemente utilizados en los ensayos clínicos de adolescentes y adultos han sido estandarizadas para chicos jóvenes con desarrollo ordinario, e incluyen vocabulario dirigido a chicos jóvenes (p. ej., versión preescolar). Los padres podrían sospechar que los investigadores presuponen que su hijo debería estar funcionando a un nivel inferior al de su edad cronológica.
- Considere utilizar instrumentos o tecnologías con las que los participantes se sientan familiarizados, para evitar una posible infravaloración de su capacidad cognitiva.

4. Promover la comodidad del participante

- Preparar un horario escrito/visual y revisarlo después de cada tarea.
- Considere elaborar “Social Stories” (folletos visuales de cuentos que rompan cada procedimiento en pasos mayores).
- En relación con las evaluaciones sobre la seguridad del producto (electrocardiogramas, electroencefalogramas), se puede reducir la posible ansiedad que en ocasiones provocan dejando que los participantes revisen una descripción visual de los procedimientos, e incluso que toquen y se familiaricen con el equipo.
- Dar amplio tiempo para que se adapten al nuevo ambiente, evitando las prisas, especialmente en las primeras visitas.
- Ofrecer un ambiente constante y tratar de que en cada visita sean los mismos evaluadores y coordinadores.
- Hacer pausas breves con algún premio
- Animar a los padres que tomen parte activa en la prepara-

ción y tranquilización de sus hijos. Pero al mismo tiempo, dejar que los participantes tengan cierto grado de autonomía (p.ej., dejar fuera a los padres) puede darles mayor confianza para tolerar pruebas como el electrocardiograma o la extracción de sangre: depende de los casos.

5. Análisis de datos

- Los investigadores han de considerar la gran heterogeneidad y complejidad del fenotipo entre distintos individuos con trastornos del neurodesarrollo. Los estudios futuros habrán de exigir análisis de subgrupos de participantes que puedan mostrar mejores respuestas a la intervención. se necesitarán muestras más grandes en cada estudio, que ayuden a identificar y evaluar estos posibles subgrupos.
- La investigación de elementos ajenos en los datos o la cuidadosa estratificación de subgrupos pueden ofrecer observaciones importantes sobre los factores individuales que puedan contribuir a la variabilidad en la respuesta a la intervención.

PUBLICACIONES DE LA FUNDACIÓN IBEROAMERICANA DOWN21

Colección DOCUMENTOS

- 100 Editoriales en Canal Down21
- Programación educativa para escolares con síndrome de Down. *E. Ruiz*
- Los bebés con síndrome de Down tienen derecho a vivir. *J.-A. Rondal*
- Respirar por la boca: Consecuencias, prevención y tratamiento. *S. Galetti*
- Síndrome de Down. Comunicar la noticia: Primer acto terapéutico. 3ª ed. *J. Flórez*
- Progresando juntos. Nuevos editoriales de www.down21.org (2010-2017). 2ª ed.
- ¿Cómo favorecer la autonomía personal de mi hijo con síndrome de Down? *B. Garvía*
- Regresión de origen desconocido en el síndrome de Down. Una nueva entidad. *J. Flórez, M.C. Ortega*
- Terapia farmacológica: Neurodesarrollo y neurodegeneración en el síndrome de Down. Fundación Iberoamericana Down21. *Fundación Iberoamericana Down21*

Colección RECURSOS

- Síndrome de Down: lectura y escritura (sólo en versión digital). *M.V. Troncoso, M. del Cerro*
- Bienestar mental en los adultos con síndrome de Down: Una guía para comprender y evaluar sus cualidades y problemas emocionales y conductuales. *D. McGuire, B. Chicoine*
- Síndrome de Down: habilidades tempranas de comunicación. Una guía para padres y profesionales. *L. Kumin*

- Síndrome de Down: Neurobiología, neuropsicología, salud mental. Bases para la intervención en el aprendizaje, la conducta y el bienestar mental. *J. Flórez, B. Garvía, R. Fernández-Olaria*
- Educación postsecundaria en entorno universitario para alumnos con discapacidad intelectual. Experiencias y resultados. *D. Cabezas, J. Flórez (Coord.)*
- Síndrome de Down y Autismo: Cuando dos mundos se encuentran. Una guía para padres y profesionales. *M. Froehlke, R. Zaborrek (Coord.)*
- Psicoterapia y Farmacoterapia en la Discapacidad Intelectual. *B. Garvía, J. Flórez*
- Enfermedad de Alzheimer & Síndrome de Down: Guía práctica para cuidadores. *J. Moran y National Down Syndrome Society*
- Síndrome de Down. Mi visión y presencia. *M.V. Troncoso.*
- La esperanza pedagógica vivida por padres de hijos con síndrome de Down. *K. Armijos Yambay*
- La vida adulta en el síndrome de Down. *J. Flórez (Coord.)*

REVISTAS

- Revista Virtual Canal Down21 , mensual
- Síndrome de Down: Vida Adulta, cuatrimestral

PÁGINAS WEB

- www.down21.org
- www.downciclopedia.org
- www.sindromedownvidaadulta.org



Si desea estar actualizado sobre los últimos estudios internacionales relacionados con muy diversos temas sobre el síndrome de Down, consulte la nueva oferta que la Fundación Iberoamericana Down21 le proporciona mensualmente.

Son artículos seleccionados de la literatura internacional, que han sido traducidos al español, resumidos y comentados.

A golpe de click:

<https://www.down21.org/downmediaalert.html>

Los originales en inglés son guardados en PDF y pueden ser solicitados a: down21@down21.org

