

Comprender el fundamento de los fenotipos del síndrome de Down

Randall J. Roper y Roger H. Reeves

RESUMEN

El síndrome de Down reúne un conjunto de rasgos causados por la trisomía del cromosoma 21. Si bien es cierto que la elevación de los transcritos (productos resultantes) de los más de 350 genes es la responsable primaria, es probable que existan múltiples mecanismos genéticos que intervienen en las numerosas vías por las que el desarrollo y la función siguen caminos divergentes en las personas con síndrome de Down, comparadas con las personas euploides. Prestamos atención a las interacciones genotipo-fenotipo, con el objetivo de elaborar conceptos operativos que puedan servir para iniciar estrategias de mejora sobre los efectos de la trisomía.

Introducción

La trisomía 21 aparece aproximadamente en 1 de cada 750 nacimientos vivos. La frecuencia del síndrome de Down es mucho mayor en la concepción, dado que hasta el 75% y el 50% de los fetos con síndrome de Down identificados durante el primer y segundo trimestre, respectivamente, abortan espontáneamente (Morris y col., 1999; Spencer, 2001). La trisomía de otros cromosomas autonómicos se da más frecuentemente que la trisomía 21, y casi siempre terminan en aborto (Hassold y Hunt, 2001). Se piensa que la razón de que la frecuencia de la supervivencia postnatal en el caso de la trisomía 21 sea relativamente más alta se debe al menor número de genes existentes en el cromosoma 21 humano (Hsa21), el más pequeño y menos denso en genes de todos los cromosomas autosómicos.

Fenotipos

La presentación clínica del síndrome de Down es compleja y variable. Son pocos los rasgos que aparecen, en mayor o menor grado, en todos los individuos con síndrome de Down, incluyendo la dismorfología facial, el cerebro más pequeño e hipocelular, y la histopatología de la enfermedad de Alzheimer que está presente a partir de la cuarta década. Las personas con síndrome de Down invariablemente tienen disfunción cognitiva, si bien su intensidad es altamente variable. La hipotonía se aprecia con frecuencia en el recién nacido, y la mayoría

presenta rasgos dermatoglíficos atípicos aunque, de nuevo, la subforma específica de éstos varía de un individuo a otro.

La trisomía 21 supone también un alto riesgo para la aparición de un conjunto de enfermedades. Por ejemplo, está entre las primeras causas de cardiopatías congénitas, de modo que alguna de sus formas se encuentra presente en el 40 a 50% de quienes tienen síndrome de Down (Ferencz y col., 1989). La incidencia de leucemia de comienzo infantil y de enfermedad de Hirschsprung está elevada de forma significativa en las personas con síndrome de Down. En las guías sobre los cuidados de salud para las personas con síndrome de Down aparecen más de 80 rasgos clínicos que se dan con más frecuencia que en la población general (Cohen, 1999). A partir de estas observaciones surgen tres puntos críticos:

1. La incidencia de la mayoría de los rasgos fenotípicos que se dan en el síndrome de Down es variable.

2. La intensidad con que aparece un determinado rasgo es también altamente variable.

3. Ninguno de los rasgos diagnosticados en el síndrome de Down son exclusivos de esas personas.

En el caso de esos "rasgos síndrome de Down" que también aparecen en personas euploides, suponemos que hay algo en común responsable de la etiología que es independiente del grado de ploidía, si bien habrá de ser probado en cada caso específico.

El problema fundamental en la investigación genética sobre los seres humanos está en defi-

nir el fenotipo con precisión. Esto es particularmente crítico en el síndrome de Down, que es un producto de los efectos genéticos inducidos sobre diferentes células, estructuras y funciones a lo largo del desarrollo, muchos de los cuales pueden ejercer efectos en cascada hasta provocar los rasgos finales del fenotipo que se observan clínicamente en un determinado individuo con trisomía 21 (Potier y col., 2006). Un primer paso en este proceso será el separar aquellos efectos de la trisomía que alteran el desarrollo, de aquellos que alteran la *función* de las células una vez que han alcanzado el punto final de su diferenciación. Por supuesto, no son conceptos independientes; porque cualquier perturbación "del desarrollo" deriva de la alteración de alguna función en la célula que se está desarrollando. Sin embargo, comprender cuándo la trisomía provoca una divergencia en los patrones normales de desarrollo en una célula que existe sólo durante un período concreto de tiempo durante la embriogénesis requiere un abordaje experimental diferente (y en último término, un abordaje terapéutico también diferente) del que utilizaríamos para analizar el modo en que la trisomía afecta una función ya en fase estable (p. ej., una vía de señalización, una vía metabólica, la respuesta neuronal a un estímulo, etc.) en una célula definitivamente diferenciada. Por supuesto, las funciones alteradas de una célula madura pueden tener que ver poco o nada con la sobre-regulación de los genes trisómicos en esa célula, ya que podrían más bien reflejar un error del desarrollo causado por la trisomía que tiene consecuencias sobre pasos posteriores que terminan por afectar a una determinada función. Es decir, un fenotipo específico puede ser consecuencia, pero no producto directo, de la expresión de un gen trisómico (efectos sobre el desarrollo frente a efectos funcionales).

Modelos genéticos en el síndrome de Down

La comprensión del impacto que ejerce el incremento de la expresión de un gen a lo largo del desarrollo es esencial en la investigación sobre el síndrome de Down; por eso, los modelos animales juegan un papel crítico, sobre todo si se quiere correlacionar los efectos directos o en cascada que ejerce la expresión de un gen

trisómico sobre el desarrollo y la función. Los modelos de ratón mejor caracterizados hasta la fecha son los trisómicos para segmentos del cromosoma 16 de ratón (Mmu16) conservados en relación con el Hsa21. El ratón Ts65Dn es trisómico para un segmento que contiene ortólogos de casi la mitad de los genes del Hsa21 mientras que los ratones Ts1Cje son trisómicos para alrededor de dos tercios de los genes que son trisómicos en el Ts65Dn (Gardiner y col., 2003; Antonarakis y col., 2004). En estos modelos se han evaluado cuantitativamente una amplia variedad de fenotipos síndrome de Down, lo que ha proporcionado la base para seguir el rastro de sus orígenes en el desarrollo¹.

El contenido de un gen trisómico puede ser manipulado por ingeniería genética, añadiendo o suprimiendo segmentos trisómicos en el ratón (Olson y col., 2004). Recientemente se ha descrito un modelo de ratón síndrome de Down transcromosómico, que hereda una copia de un Hsa21 casi intacto² (O'Doherty y col., 2005); y si bien es cierto que el mosaïcismo que aparece en estos ratones, el mosaïcismo debido a la pérdida aleatoria del cromosoma humano en subgrupos de células de ratón durante el desarrollo representa una importante consideración a la hora de hacer correlaciones genotipo-fenotipo, el contenido génico de las células que permanecen trisómicas ofrece una representación casi ideal de la condición genética en el síndrome de Down. Por supuesto, estos ratones demuestran un número de problemas del desarrollo análogos a los del síndrome de Down, incluidas las alteraciones cardíacas que son similares, las cuales no se dan en los modelos de trisomía en los que sólo están los genes del Mmu16 que son ortólogos del Hsa21.

Se puede utilizar la manipulación del conjunto de genes que son trisómicos en un ratón para construir modelos de gran poder. La disponibilidad de secuencias genómicas completas para el Hsa21 y sus ortólogos de ratón respalda la existencia de un catálogo génico que sirva para avanzar en la comprensión de cómo los genes contribuyen a la expresión de los fenotipos propios del síndrome de Down en el ratón. Estos modelos ofrecen una de las pocas maneras de que disponemos para estudiar sistemáticamente las consecuencias prenatales de la trisomía 21.

¹ Puede verse ampliación de esta información en:

http://www.down21.org/salud/genetica/linea_investig.htm, y en http://www.down21.org/salud/genetica/modelos_animales.htm

² Puede verse descripción de este modelo en: <http://www.down21.org/salud/genetica/ratontrans.htm>

Mecanismos de la acción de los genes

Los modelos murinos de síndrome de Down muestran una expresión aumentada de la mayoría de los genes triplicados, y lo hacen en una amplia variedad de tejidos a lo largo del desarrollo, la maduración y el envejecimiento (Chalet y col., 2004; Lyle y col., 2004). Es posible que las vías por las que los genes que están presentes en tres copias pueden contribuir a cambiar la función celular directamente o mediante modificaciones de la expresión de genes disómicos, hasta causar los fenotipos específicos del síndrome de Down, representen el espectro completo de los mecanismos genéticos que se ven en otras características complejas, con algunos aspectos adicionales que son específicos de la trisomía (figura 1). Vamos a considerar aquí: a) los efectos de genes indi-

viduales sensibles a la dosis, solos o en combinación; b) las posibles contribuciones de alelos múltiples recesivos y de la heterotrisomía; c) los pequeños efectos adicionales o coincidentes de docenas de genes; y d) los papeles propios de los genes disómicos modificadores.

Genes sensibles a la dosis

Gen sensible a la dosis es un gen cuyo producto resultante es proporcional a la carga numérica de ese gen. El modelo más simple de la acción génica en el síndrome de Down es el de un gen único sensible a la dosis que actúa por sí mismo para producir un fenotipo, y es independiente de los efectos que los demás genes o el ambiente pudiesen ejercer para controlar o exacerbar el efecto de dosis. En este sentido, el gen es mendeliano en su función. Se han elaborado genéticamente varios ratones transgénicos para expresar niveles elevados de genes del Hsa21 o de sus ortólogos murinos (Kola y Herzog, 1998). En su mayoría, no se han usado estos modelos para comparar cuantitativamente los fenotipos en el ratón con trisomía segmentaria para esos mismos (más otros) genes. Varios estudios transgénicos iniciales utilizaron promotores constitutivos para obtener niveles altos de expresión sin considerar los patrones normales espaciales y temporales del gen en cuestión. Este tipo de estudios puede dar alguna explicación sobre los posibles papeles de un gen, pero se encuentran a muchos pasos de distancia respecto a las condiciones reales que producen los fenotipos específicos del síndrome de Down.

El modelo de gen sensible a la dosis lleva consigo la hipótesis sobre las "regiones críticas" del Hsa21, los segmentos cromosómicos que se cree que abarcan el gen o genes sensibles a la dosis que son responsables de un aspecto concreto del fenotipo síndrome de Down. Poco después del descubrimiento por Lejeune en 1959 de que la trisomía 21 era la causa del síndrome de Down (Lejeune y col., 1959), se identificaron unas pocas personas con trisomía 21 parcial que tenían dos copias del Hsa21 y una tercera copia que contenía un subgrupo de genes de este cromosoma debido a reordenamientos citogenéticos (Niebuhr, 1974; McCormick y col., 1989). La comparación de las regiones triplicadas en individuos que compartían un determinado fenotipo de síndrome de Down podía a veces identificar una región común de coincidencia, a la que se consideraba que contenía los genes "críticos" dentro de una región crítica de síndrome de Down (DSCR: Down Syndrome Critical Region). La DSCR mejor descrita

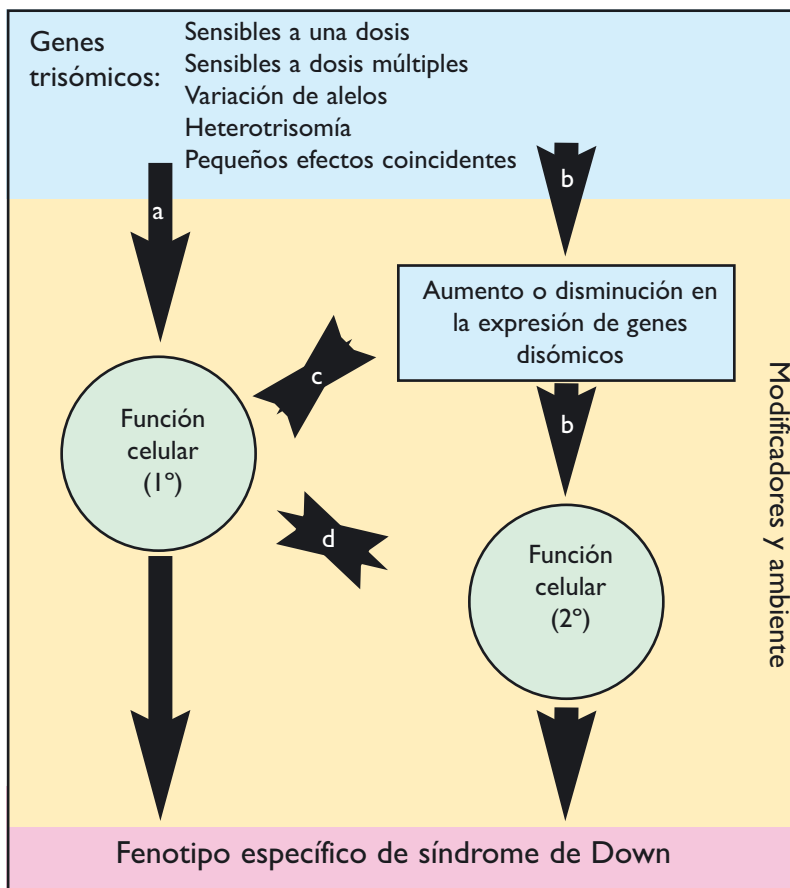


Figura 1. Posibles consecuencias fenotípicas de la acción de los genes en el síndrome de Down.

(a) Un gen o genes trisómico(s) puede afectar directamente a la función celular de una célula plenamente diferenciada para provocar un fenotipo funcional de síndrome de Down, o en una célula inmadura para producir un fenotipo del desarrollo. (b) Los genes trisómicos pueden alterar la expresión de genes disómicos, provocando así una manifestación celular y un fenotipo síndrome de Down. El cambio inducido por la trisomía en la función celular, capaz de alterar la relación de esa célula con las células vecinas, originará una distorsión secundaria en (c) la expresión de un gen disómico, o (d) la función de esa célula. A su vez, los genes modificadores o el ambiente (caja amarilla) pueden interactuar en puntos múltiples para hincar, mejorar o exacerbar los fenotipos.

se extendía unas 5,4 Mb en el Hsa21 (Delabar y col., 1993; Korenberg, 1991). Esta región iba asociada a varios de los principales fenotipos del síndrome de Down, incluyendo la protrusión de la lengua, la cara plana (consecuencias en su mayor parte de una mandíbula y de un esqueleto craneofacial hipoplásicos, respectivamente), la talla baja, el retraso mental, la hiperlaxitud articular, la hipotonía muscular y diversas anomalías dermatoglíficas. La hipótesis DSCR predecía que un gen o genes de esta región eran suficientes como para producir estos rasgos del síndrome de Down si se encontraban triplicados.

Varios aspectos atribuidos a esta DSCR tienen paralelos directos que se pueden medir con precisión en los ratones Ts65Dn. Con estos efectos o señales del fenotipo que son medibles para evaluar las funciones previamente definidas del gen o genes de una región crítica, Olson y col. (2004) hicieron un modelo de región crítica a base de manipular por ingeniería genética el Mmu16 de un modo tal que la región correspondiente a esta DSCR estuviese duplicada o suprimida. Los ratones portadores de la duplicación, que tenían una trisomía segmentaria que implicaba sólo a los genes de la región crítica, no mostraron los efectos sobre la talla ni la hipoplasia en la línea media de la cara, la mandíbula pequeña o la dismorfología del cráneo predichas por la hipótesis DSCR. O sea, ningún gen(es) de esta región fue suficiente para producir estos fenotipos. A continuación, los ratones a los que se les había suprimido el segmento de la región crítica fueron cruzados con ratones Ts65Dn (que muestran todas estas características del síndrome de Down), con lo que la región crítica volvía a tener la dosis génica normal en un ratón que tenía tres copias de la mayoría de los genes propios del segmento específico del ratón Ts65Dn.

Estos ratones presentaban algo atenuados los fenotipos propios del ratón Ts65Dn, lo que indica que si bien los genes de la región crítica contribuyen algo a este fenotipo cuando están presentes sus tres copias, no son necesarios en gran parte para provocar estos efectos. Este resultado sugiere que, al menos para estos fenotipos específicos, no es correcta la hipótesis DSCR de efectos de genes únicos. Más bien, se necesitan múltiples genes para producir estas complejas alteraciones en estructuras que son productos de intrincados procesos del desarrollo.

Algunos aspectos del síndrome de Down, ciertamente, pueden deberse principalmente a los efectos de un único gen del Hsa21 sensible a la dosis. Por ejemplo, el aumento de la expresión de endostatina, una proteína que inhibe la angiogé-

nesis necesaria para el crecimiento de tumores, puede explicar al menos parte de la resistencia a ciertos cánceres que se aprecia en el síndrome de Down Zorick y col., 2001). Sin embargo, nos parece poco posible que muchos aspectos del fenotipo del síndrome de Down que muestran una marcada variabilidad de presentación y derivan de cambios en estructuras que son el producto de un largo recorrido durante el desarrollo, reflejen los efectos de un único gen sensible a la dosis. Sin duda, la interpretación clásica de las mutaciones mendelianas de gen único, como elementos que actúan de forma independiente, se ha visto modificada por una apreciación más cualificada sobre los papeles que ejercen los genes modificadores sobre el fenotipo.

Interacción de genes sobre un efecto importante

Una ampliación sencilla del modelo de gen único sensible a dosis es imaginar efectos aditivos de múltiples genes sensibles a dosis en interacción sobre un tipo específico de células durante el desarrollo. Esto podría ocurrir como consecuencia de la co-expresión de dos o más genes responsables de un efecto importante, en la misma célula y al mismo tiempo, o en diferentes etapas en la historia del desarrollo de esa población celular. Los efectos de genes múltiples sensibles a dosis podrían verse amplificadas (o atenuados) si tienen lugar dentro de la misma vía bioquímica. Se han descrito algunos posibles efectos de la trisomía 21 sobre diversas vías (Gardiner, 2003), destacándolos como dianas para el análisis molecular. Sin embargo, las funciones e interacciones de la mayoría de los genes del Hsa21 (y de otros genes) no alcanzan todavía a ser catalogadas hasta este nivel. Las posibilidades combinatorias para probar grupos de genes presentan un evidente desafío a la hora de plantear una interrogación directa mediante análisis poco o mal dirigidos. Otra complicación es la de que, incluso en el ratón, son pocos los fenotipos definidos con precisión suficiente como para detectar de forma segura cambios pequeños, en el caso de que uno o más genes realicen un incremento en su contribución al fenotipo trisómico.

Por último, puede ser menos importante el ir dificultando la aparición de consecuencias "subfenotípicas" de genes individuales que el identificar las vías y los procesos que son perturbados por la trisomía. Corregir las vías que están desequilibradas o descompensadas, con independencia de cuál sea la causa genética, es un abordaje lógico para atenuar las consecuencias fenotípicas (Gardiner y col., 2004).

Variaciones alélicas en el Hsa21

La sensibilidad a la dosis se puede manifestar de otra manera. Las variaciones alélicas de los genes del Hsa21 están presentes en un individuo con trisomía en una proporción diferente a la de un individuo con estado diploide. En el caso en que un alelo mutante origine niveles más bajos del producto génico, esta mutación mostrará herencia recesiva cuando la presencia del otro, que no está mutado, sea suficiente como para realizar una función normal. Una condición trisómica que dé origen a dos copias de la mutación con pérdida de función más una copia con función normal, no alterará probablemente el resultado fenotípico de este caso. Sin embargo, puede aparecer también un fenotipo heredado de forma recesiva cuando un alelo mutante produce un aumento o cambio de función: una copia de ese alelo no produce un efecto perjudicial en presencia de un único alelo normal, pero dos copias del alelo mutado pueden ser suficientes para "vencer" la acción moderadora del alelo normal en un individuo trisómico.

Otra posible manifestación de la trisomía a nivel molecular es la heterotrisomía, en la que los alelos de tres abuelos están presentes en todas las células (Baptista y col., 2004). Esto ocurrirá cuando la trisomía se deba a un error en la meiosis I, el origen más frecuente del cromosoma extra en el síndrome de Down (Hassold y Hunt, 2001). Para proteínas multiméricas que se forman por el ensamblaje de péptidos múltiples, como es el caso de los colágenos, las posibilidades combinatorias se hacen mayores. (*COL6A1*, *COL6A2* y *COL18A1* están codificados en la porción distal de Hsa21). Las personas con trisomía producirán combinaciones de multímeros que no se pueden dar en los individuos euploides. Baptista et al. describieron una región del Hsa21 entre *D21S167* y *HMG14* que fue frecuentemente heterotrisómica en personas con síndrome de Down y cardiopatías congénitas (Baptista y col., 2004).

Tanto "la dosis recesiva" como la heterotrisomía han de ser abordables al análisis genético. Sin embargo, los métodos estadísticos habituales no tiene en cuenta la posibilidad de tres alelos en un mismo individuo. Sherman, Feingol y sus colaboradores han establecido métodos estadísticos para que los estudios de asociación genética identifiquen genes que afecten al fenotipo del síndrome de Down cuando están triplicados (Kerstann y col., 2004).

Efectos pequeños coincidentes

Los ejemplos precedentes describen situaciones en las que la alteración del fenotipo se

debe a un incremento en la expresión de uno o unos pocos genes trisómicos con impacto importante. Sin embargo, efectos pequeños que coinciden o se suman, debidos a la sobreexpresión de muchos genes en cada célula trisómica, pueden también contribuir a la aparición de fenotipos trisómicos. Observaciones recientes confirman que los niveles de transcritos (productos de los genes) están elevados en un 1,5 para la mayoría de los genes trisómicos en unos cuantos tejidos de la trisomía 21 humana (Mao y col., 2003; FitzPatrick y col., 2002), y en una amplia muestra de tejidos obtenidos de modelos de ratón trisómico (Kahlem y col., 2004; Lyle y col., 2004).

En este modelo, un gen concreto triplicado puede no ejercer un impacto demostrable sobre el fenotipo por sí mismo, mientras que el efecto colectivo de docenas de genes que afectan múltiples procesos celulares puede ser suficiente como para ocasionar un impacto importante sobre el fenotipo (ver Pritchard y Kola, 1999; Shapiro, 1983). Probar este modelo presenta importantes problemas experimentales, pero puede ser abordado considerando fenotipos cuantificables en modelos animales. Se han medido con precisión varios fenotipos en modelos del ratón trisómico, permitiendo así establecer comparaciones entre el ratón Ts65Dn, con unos 130 ortólogos Hsa21 en tres copias, y los ratones Ts1Cje con 91 genes triplicados. Los fenotipos expresados en la conducta, estructura y función cerebrales, la dismorfología del cráneo y la expresión génica en el cerebelo han mostrado patrones en el ratón Ts65Dn que son similares pero están atenuados cuando hay menos genes trisómicos como es el caso del ratón Ts1Cje (Potier y col., 2006; Kleschevnikov y col., 2004; Olson y col., 2004b; Richtsmeier y col., 2002; Siarey y col., 2005). La atenuación del fenotipo cuando hay menos genes triplicados es coherente con (pero no prueba de) efectos pequeños aditivos por genes trisómicos vecinos.

Nótese que no sólo los genes trisómicos muestran alteraciones en su expresión en los tejidos de los individuos con trisomía. En algunos aunque no en todos los estudios, se ha demostrado que la perturbación de los niveles de expresión génica se extiende más allá de los genes trisómicos, alcanzando a los disómicos, con lo que se afectan los niveles de expresión de una proporción sustancial de transcritos en los tejidos trisómicos de los ratones (Saran y col., 2003; Dauphinot y col., 2005). En un estudio sobre el cerebelo del ratón trisómico, hasta un tercio de los niveles de transcritos de genes disómicos se veían alterados débilmente

(Saran y col., 2003). Muy pocos de estos genes mostraron una diferencia estadísticamente significativa en relación con el animal euploide si se consideraban de forma individual, pero considerados colectivamente, la expresión de genes disómicos en los transcriptomas del cerebelo de los animales trisómicos se distinguía fuertemente de la existente en los euploides. En los estudios realizados en la especie humana, la cuestión de la alteración de la expresión de genes disómicos aparece más conflictiva (Mao y col., 2003; FitzPatrick y col., 2002; Amano y col., 2004). Esta controversia se prolonga debido al uso de abordajes analíticos diferentes en los análisis array de los diversos estudios.

Genes modificadores

La mayoría de los rasgos que se dan frecuentemente en el síndrome de Down son variables en intensidad (expresividad) y, con la excepción de unos pocos fenotipos característicos, en su aparición (penetrancia). Ninguno de los fenotipos que generalmente se describen para el síndrome de Down son exclusivos de él o de otras anomalías cromosómicas sino que aparecen también en individuos euploides (Epstein, 2001). Este grado tan amplio de variación sugiere que un fenotipo particular en un individuo concreto se ve afectado por la variación genética y ambiental, y parece razonable suponer que el fondo genético, es decir, el conjunto de alelos específicos heredados por un individuo, afecta a la intensidad o gravedad del resultado final.

Los datos preliminares respaldan la suposición de que son modificadores genéticos los que contribuyen a las cardiopatías congénitas, de las que la trisomía 21 resulta ser el factor de mayor riesgo. Cerca de la mitad de todas las personas con síndrome de Down presentan alguna forma de cardiopatía congénita, la mayoría de las cuales incluyen defectos septales. El canal auriculoventricular completo aparece en una de cada cinco personas con trisomía 21, comparado con 1 por 10.000 en la población euploide (Ferencz y col., 1989). Sin embargo, puesto que el 80% de los que tienen síndrome de Down no tienen canal auriculoventricular completo y el 50% no presentan cardiopatía, la trisomía 21 por sí misma no es causa suficiente de cardiopatía congénita. Los datos obtenidos en estudios de pacientes asocian ahora la existencia de cardiopatía congénita en las personas con síndrome de Down a mutaciones en genes disómicos de las que se sabe que afectan al mecanismo de septación en modelos de ratón y en el canal atrioventricular no aso-

ciado al síndrome de Down (Maslen y col, datos no publicados).

El aumento de la frecuencia con que varias alteraciones patológicas importantes se dan en el síndrome de Down, como es el caso de las cardiopatías, el inicio de la leucemia en la infancia y la enfermedad de Hirschsprung, sugiere que han de estar implicados factores genéticos adicionales. Es decir, la aparición de estas enfermedades está muy aumentada por la trisomía 21, pero no está causada por ella. Esto sugiere que genes modificadores predisponentes pueden combinarse con los efectos de la trisomía 21 hasta alcanzar un efecto umbral, que termina en un fenotipo observable. Veamos, por ejemplo, lo que sucede en un tipo de leucemia que presentan algunos niños con síndrome de Down.

Trisomía 21 y GATA1

La incidencia de leucemia infantil está elevada en el síndrome de Down, y concretamente, la leucemia megacarioblástica aguda (LMKA) se da con una frecuencia unas 500 veces mayor que en la población euploide (Lange, 2000). Esto va asociado a un rasgo inusual del síndrome de Down, el trastorno mieloproliferativo transitorio (TMT). Alrededor del 10% de los recién nacidos con síndrome de Down muestran TMT, que es una expansión de megacarioblastos inmaduros (Zipursky, 2003) que por lo general sufre una remisión espontánea poco después del nacimiento sin que haya consecuencias clínicas. Pero en el 20-30% de los que han padecido TMT desarrollarán la LMKA años después. En la mayoría de los casos de LMKA y casi en cada caso de los que tienen síndrome de Down y hayan padecido la TMT, hay una mutación somática en el gen del factor de transcripción GATA1, codificado en el cromosoma X, pero no en otras leucemias que aparecen en el síndrome de Down; además, nunca se han visto mutaciones GATA1 cuando la LMKA ocurre en individuos euploides, excepto cuando la expansión es de blastos que son trisómicos para el Hsa21 (Crispino, 2005). Es decir, la relación entre la trisomía 21 y el GATA1 es compleja. Parece como que la trisomía 21 hace a los megacarioblastos muy sensibles a las mutaciones de GATA1. Esas mismas mutaciones se dan probablemente en los individuos euploides sin que se aprecien consecuencias perjudiciales, a menos que le HSA21 aparezca triplicado en esas células. Sería interesante conocer si la frecuencia de mutaciones GATA1 es la misma en los megacarioblastos trisómicos para el Hsa21 y en los euploides.

Así, pues, los estudios genéticos en poblaciones con síndrome de Down "sensibilizadas" pueden resultar especialmente eficaces para identificar la variación genética que contribuye a que aparezcan estas enfermedades, con independencia de la ploidía.

Pero no todas las condiciones predisponentes causadas por la trisomía tienen un impacto negativo. Las personas con síndrome de Down muestran frecuencias reducidas de tumores sólidos (Yang y col., 2002; Hasle, 2001), y pueden también tener una menor incidencia de aterosclerosis (Birchler y col., 2005; Murdoch y col., 1977). La caracterización de estos efectos podría mostrar vías de aproximación para reducir la incidencia del cáncer o de enfermedades cardiovasculares en el resto de la población.

La cuarta dimensión del desarrollo: el tiempo

La demostración de que los transcritos de los genes trisómicos están elevados en alrededor de un 50% en una amplia variedad de células y tejidos y en diversas etapas del desarrollo indica de forma razonable que, en su mayor parte, este nivel de sobreexpresión ocurrirá en todas las células en donde el gen se exprese a lo largo de todo el desarrollo. Para aquellos genes cuyo aumento de expresión altere una función en células plenamente diferenciadas, la presencia de expresión elevada en adultos puede ser considerada directamente a la hora de determinar el mecanismo por el cual la sobreexpresión de ese gen contribuye al fenotipo del síndrome de Down. Sin embargo, la sobreexpresión de un gen concreto no afectará necesariamente el desarrollo y la función en cada célula y en cada etapa del desarrollo en las que

dicha sobreexpresión se encuentre aumentada. Es posible que la sobreexpresión de algunos genes resulte perjudicial sólo en un momento específico durante el desarrollo, y entonces sólo en un tipo específico de célula. Además, un cambio inducido por la trisomía en una población de células puede afectar a las células vecinas, originando el desarrollo aberrante como consecuencia de la trisomía (Figura 2).

Por ejemplo, en un caso en el que se necesita la señal umbral de un ligando para disparar un paso determinado en el proceso de la diferenciación, la expresión elevada de un receptor de la superficie celular codificado en un gen trisómico podría originar que la célula experimentara ese umbral a una concentración de ligando que fuera menor de la que se requiere en una célula normal. De este modo se provocaría una diferenciación más precoz de las células, que de no ser así hubiesen tenido más divisiones celulares antes de diferenciarse, y, como primera consecuencia de la trisomía, partirían de un fundamento o principio más pequeño para continuar la morfogénesis. Si esta población celular que ahora se encuentra más empobrecida produce normalmente un ligando que emite señales a células adyacentes, la disminución de estas señales debida a que hay menos células originaría más consecuencias, que serían secundarias a las iniciadas por la trisomía.

El procesamiento de los transcritos o proteína puede ser también regulado de forma diferenciada a lo largo del desarrollo (p. ej., cambios específicos de una etapa en formas alternativas de corte y empalme de un mensaje, o estados diferentes de fosforilación de determinadas proteínas). Alteraciones pequeñas de casi cualquier proceso celular como resultado de la aneuploidía podrían contribuir a desviaciones en los patrones normales del desarrollo. En particular, los efectos dosis de genes reguladores podrían tener un amplio abanico de efectos (Birchler y col., 2005).

Mejorar las consecuencias de la trisomía 21

Definir la etiología de los mecanismos genéticos en el síndrome de Down requiere conocer los genes trisómicos, sus patrones de expresión en el tiempo y en el espacio, y sus efectos posteriores, directos o indirectos, sobre la expresión de otros genes. Esta información ha de estar plenamente enlazada con una descripción precisa de las consecuencias fenotípicas, no sólo en las células plenamente diferenciadas sino también en todas las etapas en las

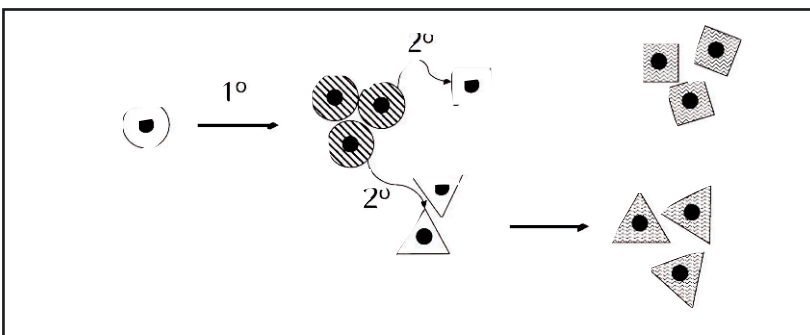


Figura 2. El efecto primario (1º) de la trisomía produce un fenotipo aberrante conforme las células proliferan.

La trisomía origina un efecto primario en las células (circulares) conforme proliferan. Este defecto primario ocasiona un error de señales a las células vecinas (cuadradas y triángulos), lo que hace que sufran un desarrollo aberrante como consecuencia secundaria (2º) de la trisomía. El fondo blanco indica células normales; el fondo rayado indica fenotipo aberrante.

que los procesos del desarrollo divergen en las células euploides y trisómicas. Los modelos animales, que incluyen trisomías de segmentos críticamente importantes y monosomías en ratones, ofrecen el sustrato para comprobar hipótesis sobre cómo la sobreexpresión de genes, individualmente o en asociación, puede afectar el desarrollo. La precisión con la que un fenotipo y su etiología pueden ser explicados en los ratones apunta a una dificultad cuando se quiere extrapolar a los seres humanos, en donde los fenotipos se definen clínicamente en razón de sus aplicaciones prácticas, y no necesariamente con la precisión que exigen los estudios genéticos.

Los recientes avances sugieren que los orígenes de los fenotipos trisómicos son quizá aún más complicados de lo que se ha pensado durante varias décadas. ¿Cuál es, entonces, el modo más eficiente de comprender, y lo que es más importante, de mejorar los efectos de la trisomía 21 sobre el desarrollo y la función? Ninguna forma de abordaje, en solitario, desvelará la miríada de fuentes a partir de las cuales la trisomía inicia la divergencia en el desarrollo y la función normales. Una de las áreas de investigación que puede estar ahora poco representada es el abordaje basado en la definición de la etiología: esencialmente, la interfase entre genotipo y fenotipo.

Como ejemplo, se demostró que los ratones Ts65Dn tenían un cerebelo desproporcionadamente pequeño, comparable a uno de los fenotipos que están bien definidos en el síndrome de Down (Baxter y col., 2000). Al analizar con más precisión los ratones trisómicos, se apreció que la densidad neuronal en las capas de las células de Purkinje y de las células granulares en la corteza del cerebelo estaba disminuida, y este dato se confirmó en los cerebelos humanos. Se hizo un seguimiento de este fenotipo a lo largo del desarrollo en los ratones,

para identificar la etapa más temprana en la que diverge el desarrollo del cerebelo trisómico y el normal. Si bien el número de precursores de las células granulares era el mismo en el día del nacimiento, el número de células mitóticas estaba significativamente reducido en los ratones trisómicos. Estudios con marcadores genéticos y cultivos primarios identificaron la presencia de un déficit en la respuesta mitógena de los precursores de células granulares a un mitógeno: el "*sonic hedgehog*". El tratamiento con una sustancia agonista de la vía del *hedgehog* corrigió el déficit de células granulares a lo largo de (por lo menos) el primer tercio del desarrollo del cerebelo³ (Roper y col., 2006). Esta estrategia "basada en el fenotipo" identificó el fundamento para aplicar un método que pueda mejorar los déficit estructurales en el cerebelo y quizá en otras regiones del cerebro, aun cuando todavía no se haya identificado el gen o genes del Mmu16 responsables del déficit en la respuesta de la mitogénesis.

Conclusiones

La trisomía 21 se encuentra entre las condiciones genéticas más complejas compatibles con una larga supervivencia tras el nacimiento. Esta complejidad refleja toda una diversidad de mecanismos genéticos, y el enorme número de genes implicados sugiere que las consecuencias primarias de la sobreexpresión de genes puede irse ampliando conforme avanza el desarrollo. Pueden adoptarse con mucho provecho estrategias que mejoren el síndrome de Down si se estudia la interfase entre los procesos del desarrollo y los mecanismos genéticos, con el fin de comprender la etiología de los procesos que hacen que surja una divergencia como consecuencia de la trisomía.

³Ver ampliación de este dato en: http://www.down21.org/noticias_portada2/articulos/cerebro-raton.htm

Bibliografía

Amano K, Sago H, Uchikawa C, Suzuki T, Kotliarova SE, et al. (2004) Dosage-dependent over-expression of genes in the trisomic region of Ts1Cje mouse model for Down syndrome. *Hum Mol Genet* 13: 1333-1340.

Antonarakis SE, Lyle R, Dermitzakis ET, Raymond A, Deutsch S (2004) Chromosome 21 and Down syndrome: From genomics to pathophysiology. *Nat Rev Genet* 5: 725-738.

Baptista MJ, Fairbrother UL, Howard CM, Farrer MJ, Davies GE, et al. (2000) Hetero-

trisomy, a significant contributing factor to ventricular septal defect associated with Down syndrome? *Hum Genet* 107: 476-482.

Baxter LL, Moran TH, Richtsmeier JT, Troncoso J, Reeves RH (2000) Discovery and genetic localization of Down syndrome cerebellar phenotypes using the Ts65Dn mouse. *Hum Mol Genet* 9: 195-202.

Birchler JA, Riddle NC, Auger DL, Veitia RA (2005) Dosage balance in gene regulation: Biological implications. *Trends Genet* 21: 219-226.

Cohen WI (1999) Health care guidelines for individuals with Down syndrome: 1999 revision. *Down Syndrome Quarterly* 4: 1-16.

Crispino JD (2005) GATA1 mutations in Down syndrome: Implications for biology and diagnosis of children with transient. Myeloproliferative disorder and acute megakaryoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 44: 40-44.

Dauphinot L, Lyle R, Rivals I, Dang MT, Moldrich RX, et al. (2005) The cerebellar transcriptome during postnatal develop-

ment of the Ts1Cje mouse, a segmental trisomy model for Down syndrome. *Hum Mol Genet*. 14: 373-384.

Delabar JM, Theophile D, Rahmani Z, Chetou Z, Blouin JL, et al. (1993) Molecular mapping of twenty-four features of Down syndrome on chromosome 21. *Eur J Hum Genet* 1: 114-124.

Epstein CJ (2001) Down syndrome (Trisomy 21). In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill. pp. 1223-1256.

Ferencz C, Neill CA, Boughman JA, Rubin JD, Brenner JJ, et al. (1989) Congenital cardiovascular malformations associated with chromosome abnormalities: An epidemiologic study. *J Pediatr* 114: 79-86.

FitzPatrick. DR, Ramsay J, McGill NI, Shade M, Carothers AD, et al. (2002) Transcriptome analysis of human autosomal trisomy. *Hum Mol Genet* 11: 3249-3256.

Gardiner K (2003) Predicting pathway perturbations in Down syndrome. *J Neural Transm Suppl* 67: 21-37.

Gardiner K, Davisson MT, Crnic LS (2004) Building protein interaction maps for Down's syndrome. *Brief Funct Genomic Proteomic* 3: 142-156.

Gardiner K, Fortna A, Bechtel L, Davisson MT (2003) Mouse models of Down syndrome: How useful can they be? Comparison of the gene content of human chromosome 21 with orthologous mouse genomic regions. *Gene* 318: 137-147.

Hasle M (2001) Pattern of malignant disorders in individuals with Down's syndrome. *Lancet Oncol* 2: 429-436.

Hassold T, Hunt P (2001) To err (meiotically) is human: The genesis of human aneuploidy. *Nat Rev Genet* 2: 280-291.

Kahlem P, Sultan M, Herwig R, Steinfath M, Balzereit D, et al. (2004) Transcript level alterations reflect gene dosage effects across multiple tissues in a mouse model of Down syndrome. *Genome Res* 14: 1258-1267.

Kerstann KF, Feingold E, Freeman SB, Bean LJ, Pyatt R, et al. (2004) Linkage disequilibrium mapping in trisomic populations: Analytical approaches and an application to congenital heart defects in Down syndrome. *Genet Epidemiol* 27: 240-251.

Kleschevnikov AY, Belichenko PV, Villar AJ, Epstein CJ, Malenka RC, et al. (2004) Hippocampal long-term potentiation suppressed by increased inhibition in the Ts65Dn mouse, a genetic model of Down syndrome.

J Neurosci 24: 8153-8160.

Kola I, Herzog PJ (1998) Down syndrome and mouse models, *Curr Opin Gen Dev* 8: 316-321.

Korenberg J (1991) Down syndrome phenotype mapping. In: Epstein C, editor. *Progress in clinical and biological research*. New York: Wiley-Lis 337 p.

Lange B (2000) The management of neoplastic disorders of haematopoiesis in children with Down's Syndrome. *Br J Haematol* 110: 512-524.

Lejeune J, Gauthier M, Turpin R (1959) Etudes des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *CR Acad Sci (Paris)* 248: 1721-1722.

Lyle R, Gehrig C, Neergaard-Henrichsen C, Deutsch S, Antonarakis SE (2004) Gene expression from the aneuploid chromosome in a trisomy mouse model of Down syndrome. *Genome Res* 14: 1268-1274.

Mao R, Zielke CL, Ronald Zielke H, Pevsner J (2003) Global up-regulation of chromosome 21 gene expression in the developing Down syndrome brain. *Genomics* 81: 457-467.

McCormick MK, Schinzel A, Petersen MB, Stetten G, Driscoll DJ, et al. (1989) Molecular approach to the characterization of the Down syndrome region of chromosome 21. *Genomics* 5: 325-351.

Morris JK, Wald NJ, Watt HC. (1999) Fetal loss in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 19: 142-145.

Murdoch JC, Rodger JC, Rao SS, Fletcher CD, Dunnigan MG (1977) Down's syndrome: An atheroma-free model? *Br Med J* 2: 226-228.

Niebuhr E (1974) Down Syndrome. The possibility of a pathogenetic segment on chromosome 21. *Humangenetik* 21: 99-101.

O'Doherty A, Ruf S, Muligan C, Hildreth V, Errington ML, et al. (2005) An aneuploid mouse strain carrying human chromosome 21 with Down syndrome phenotypes. *Science* 309: 2033-2037.

Olson LE, Richtsmeier JT, Leszl J, Reeves RH (2004 a) A chromosome 21 critical region does not cause specific Down syndrome phenotypes. *Science* 306: 687-690.

Olson LE, Roper J, Baxter LL, Carlson EJ, Epstein CJ, et al. (2004) Down syndrome mouse models, Ts65Dn, Ts1Cje, and Ms1Cje/Ts65Dn exhibit variable severity of cerebellar phenotypes. *Dev Dyn* 230: 581-589.

Potier MC, Rivals I, Mercier J, Ettwiller L,

Moldrich RX, et al. (2006) Transcriptional disruptions in Down syndrome: A case study in the Ts61Cje mouse cerebellum during post-natal development. *J Neurochem*. E-pub 17, January 2006.

Pritchard MA, Kola I (1999) The "gene dosage effect" hypothesis versus the "amplified developmental instability" hypothesis in Down syndrome. *J Neural Transm Suppl* 57: 293-303.

Richtsmeier JT, Zumwalt A, Carlson EJ, Epstein CJ, Reeves RH (2002) Craniofacial phenotypes in segmentally trisomic mouse models for Down syndrome. *Am J Med Genet*. 107: 317-324.

Roper R.J, Baxter LL, Saran NG, Kline-dinst. DK, Beachy PA, et al. (2006) Defective cerebellar response to mitogenic Hedgehog signaling in Down syndrome mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 1452-1456.

Saran NG, Pletcher MT, Natale JE, Cheng Y, Reeves RH (2003) Global disruption of the cerebellar transcriptome in a Down syndrome mouse model. *Hum Mol Genet* 12: 2013-2019.

Shapiro B (1983) Down syndrome - A disruption of homeostasis. *Amer J Medical Genet* 14: 241-269.

Siarey RJ, Villar AJ, Epstein C.J, Galdzicki Z (2005) Abnormal synaptic plasticity in the Ts1Cje segmental trisomy 16 mouse model of Down Syndrome. *Neuropharmacology* 49: 122-128.

Spencer K (2001) What is the true fetal loss rate in pregnancies affected by trisomy 21 and how does this influence whether first trimester detection rates are superior to those in the second trimester? *Prenat Diagn* 21: 788-789.

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: 1019-1025.

Yla-Herttuala S, Luoma J, Nikkari T, Kivimaki T (1989) Down's syndrome and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 76: 269-272.

Zipursky A (2003) Transient leukaemia - A benign form of leukaemia in newborn infants with trisomy 21. *Br J Haematol* 120: 930-938.

Zorick TS, Mustacchi Z, Bando SY, Zarz M, Moreira-Filho CA, et al. (2001) High serum endostatin levels in Down syndrome: Implications for improved treatment and prevention of solid tumours. *Eur J Hum Genet* 9: 811-814.

Nota

El presente artículo es una traducción autorizada de "Understanding the basis for Down Syndrome Phenotypes" publicado en *Plos Genet* 2 (3) e 50

1º Congreso Iberoamericano sobre Síndrome de Down



Fundamentos

En los últimos 30 años se han consolidado conceptualmente una serie de principios que implican la inclusión educativa en escuelas ordinarias, el trabajo con apoyo y la vida autónoma de las personas con discapacidad intelectual. Sin embargo, en muchos países, esos principios quedan muertos en la letra de normas que no se aplican o de trabajos académicos.

Este congreso pretende abordar las cuestiones concretas que hacen que esa realidad cambie y se traduzca en acciones que beneficien directamente a las personas con síndrome de Down o con otras causas de discapacidad.

Según las estadísticas internacionales cerca del 10% de la población está afectada por la discapacidad. Si se suma a su familia, puede apreciarse el enorme colectivo interesado por esta problemática. A ella no son ajenas la acción de las familias, de los profesionales de la educación, la salud, y la rehabilitación. Pero tampoco lo son la gestión de políticas públicas, la calidad institucional de las Organizaciones de la Sociedad Civil ni las acciones que hacen a la Responsabilidad Social Empresaria.

Temática Central del Congreso

Educación

La educación para la autonomía, la inclusión y el trabajo / Experiencias concretas de educación inclusiva / La atención temprana como disparador de la inclusión / Hacia la elaboración de "buenas prácticas" para la implementación de la política educativa.

Familia

La familia: eje y principio de la integración (social, escolar y laboral) / La contención familiar / La familia como motor de los cambios sociales / Construcción de ciudadanía: la familia y la toma de decisiones.

Sociedad y Estado

Las OSC: Instrumentos de acción. Transparencia. Capacidades institucionales / Los resultados y la rendición de cuentas de la gestión pública / Las políticas sociales y la discapacidad: Entre la sobreprotección y el desamparo / La "Responsabilidad Social Empresaria", trabajo y discapacidad / Superación o reproducción del modelo de exclusión.

Biología

Avances científicos que posibilitan la mejor comprensión de la discapacidad intelectual / La salud como base de los aprendizajes.

Destinatarios

Familias y personas con síndrome de Down. Profesionales. Docentes. Estudiantes. Responsables del diseño y gestión pública. Responsables de Recursos Humanos. Responsables de Acciones Comunitarias de Empresas. Organizaciones de la Sociedad Civil

Premios a trabajos de investigación

Se otorgarán premios y se publicarán los trabajos de investigación que constituyan aportes a la mejora de la calidad de vida de las personas con discapacidad intelectual, que se ajusten a los temas y cumplan con los requisitos que establezca el Comité Científico.

Apoyos

Han manifestado su interés y apoyo a la iniciativa:

Red de Asociaciones para el Síndrome de Down de la Argentina
DOWN ESPAÑA, Federación Española de Instituciones para el Síndrome de Down **(Co-organizador)**
Fundación Iberoamericana Down 21 (España)
Fundación Síndrome de Down de Cantabria (España)
Fundación Síndrome de Down de Madrid (España)
FUSINDO Santa Cruz de la Sierra (Bolivia)
Fundación Paso a Paso (Venezuela)
Fundación Soldown (Quito, Ecuador)
Down 21 (Chile)
Edudown (Chile)
Complementa. Fundación Síndrome de Down (Chile)
Corporación Síndrome de Down, Colombia (Bogotá y Cartagena)
Fundación Síndrome de Down de Monterrey (México)
ALASID (Venezuela)
ASDU, Asociación Síndrome de Down del Uruguay
FENDIM, Federación Argentina de Entidades pro Atención de Personas con Discapacidad Intelectual.
RIADIS - Argentina, Red Ibero Americana de Discapacidad (Rama Argentina)
Comité Internacional para Inclusión de Personas con Discapacidad a la Comunidad (Washington, DC, USA)

Auspician formalmente el Congreso (Organizaciones Públicas e Internacionales)

OISS Organización Iberoamericana de la Seguridad Social
UNESCO - OREALC Oficina Regional de Educación para América Latina y el Caribe.
MERCOSUR Presidencia de la Comisión de Representantes Permanentes.
Ministerio de Educación de la Nación. Secretaría de Educación.
Ministerio de Trabajo, Empleo y Seguridad Social. Secretaría de Seguridad Social.
Jefatura de Gabinete de Ministros de la Nación. Secretaría de la Función Pública.
Provincia de Entre Ríos. Declarado de Interés Legislativo por la H. Cámara de Diputados.
Provincia de Santa Fe. Declarado de Interés Provincial por la H. Cámara de Diputados.
Municipalidad de Rosario, Dirección para la Inclusión de Personas con Discapacidad y Secretaría de Salud Pública.
Concejo Municipal de la Ciudad de Santa Fe.
Arzobispado de Rosario.
Municipalidad de la ciudad de Lomas de Zamora, Provincia de Buenos Aires
Legislatura de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires



Entrevista a D. Luis Bulit Goñi, presidente del Congreso



Luis Bulit, presidente de ASDRA

¿Por qué un Congreso Iberoamericano?

En casi 20 años de actuación de ASDRA hemos visto muchísimos avances en el abordaje de la temática del síndrome de Down, tanto en sus aspectos más específicos como en aquellos que corresponden a la discapacidad intelectual en general. A pesar de dichos avances, de los conocimientos adquiridos, de las estrategias y abordajes profesionales disponibles, las condiciones de vida de las personas con síndrome de Down en nuestro país y en nuestro continente, van por la "vía lenta".

Esta realidad, dolorosa ya que hay muchos niños, jóvenes y adultos con síndrome de Down que no logran beneficiarse en forma directa con todos esos progresos, nos motivó a realizar un evento internacional bastante diferente a lo que habitualmente se hace en nuestras latitudes, y que venimos organizando desde hace más de dos años.

¿Por qué dice que es un congreso diferente a otros?

Por varias razones. En primer lugar, es un congreso Iberoamericano. Queremos aprovechar la importante experiencia española que, a través de las acciones de varias asociaciones de familias y de especialistas de primerísimo nivel, han marcado rumbos en las políticas públicas y en las alternativas concretas para nuestros hijos. Y esta experiencia tiene el gran valor de darse en el marco de una sociedad con fuertes lazos culturales con América Latina. Por ello lo hemos organizado en conjunto con Down España y, a través de ella, con toda España. Contamos, además, con el apoyo de diversas asociaciones no sólo de Argentina sino de otros países iberoamericanos que se han comprometido con el éxito de este evento.

En segundo lugar, por su diseño. Antes que analizar una sinnúmero de cuestiones particulares, algo así como lo que graficamos como confe-

rencias sobre "la otitis media y el síndrome de Down", pretendemos centrarnos en cuestiones que conciernen a la definición de las políticas educativas y de salud, las estrategias de responsabilidad empresarial, la importancia de la familia y las asociaciones de familias. Todo ello dirigido a la mayor y mejor autonomía de las personas con síndrome de Down en su especificidad y como integrantes de la población con discapacidad.

En tercer lugar, por su organización. Queremos demostrar que las asociaciones de familias podemos trabajar verdaderamente en red, intercambiando experiencia, aprovechando sinergias, cooperando, dejando de lado personalismos, celos y recelos que lo único que hacen es comprometer el futuro de nuestros hijos. Fíjense que incluso hemos previsto que el Congreso apoye a una OSC que nada tiene que ver con la discapacidad como lo es el Banco de Alimentos, para quien se destinarán los alimentos no perecederos que cada asistente debe aportar como requisito de inscripción. Toda una imagen: las personas con síndrome de Down ayudan a los niños con desnutrición de nuestro país.

Y por último, pero no por ello menos importante, por la participación que el Congreso ofrecerá a las personas con síndrome de Down en todas y cada una de las actividades, para que sean ellos los verdaderos protagonistas del encuentro y no sólo los animadores del acto de apertura y cierre. Jóvenes y adultos con síndrome de Down habrán de integrar paneles, presentar a los especialistas, trabajarán como asistentes de salas, como personal de los stands comerciales que haya, en los puestos de información, en el patio de comidas, etc.

Buscamos no sólo la excelencia académica que se da a través del prestigio de los especialistas españoles y latinoamericanos que participarán, de los auspicios de

organismos nacionales e internacionales y de las principales universidades, sino también lo fuertemente testimonial: "Nuestros hijos pueden hacerlo"

¿Qué esperan como resultado final del Congreso?

Como lo dice su lema, pretendemos un cambio de paradigma apreciando una nueva dimensión de la discapacidad. Pretendemos pasar del paradigma de que las personas tienen "su" lugar, pero apartados de la sociedad de todos, al de la plena integración en la vida adulta; un camino que empieza en la cuna, en el seno de la familia, que pasa por una escuela de calidad y se proyecta a los apoyos para que ellos, nuestros hijos, sean los artífices de su propio destino con nuestro apoyo y el sostén de políticas acordes. Pre-

tendemos llevar a la realidad la dimensión de la ciudadanía, para que no quede relegada al papel en el que se escriben los derechos.

¿Cómo podemos contribuir al éxito de este Congreso?

Más allá del apoyo que hemos recibido desde el primer momento de parte de las diversas instituciones y del entusiasmo que nos han infundido siempre, creo que es importante difundir el Congreso no sólo como un evento más, sino como una oportunidad para comprender que no estamos solos. Que todos quienes tenemos un compromiso por y para con nuestros hijos con síndrome de Down formamos parte de una misma realidad y con una misma preocupación, sea donde sea que vivamos; que lo que se hace o se deja de hacer en una

familia, en una asociación o en comunidad impacta en las otras.

Debemos alentar a nuestras familias, a nuestros profesionales, a los docentes, estudiantes, políticos y directivos de asociaciones y empresas a que asistan al Congreso, participen, y se involucren, a que "conozcan más para servir mejor". Todos tenemos mucho que hacer y mucho para aportar.

Ya están publicadas las bases para animar a los diferentes equipos e investigadores a que presenten sus trabajos, que serán evaluados y eventualmente premiados y publicados. Ya se puede efectuar una preinscripción para reservar lugares, y a la fecha hay casi 300 reservas. Aspiramos sobrepasar holgadamente los 2.000 asistentes de todos nuestros países.

Los esperamos con nuestros brazos abiertos y con todo nuestro afecto.

XVI CURSO BÁSICO SOBRE SÍNDROME DE DOWN

La Fundación Síndrome de Down de Cantabria anuncia la celebración de la XVI edición del Curso Básico que tendrá lugar en Santander, los días 10 y 11 de noviembre de 2006.

TEMAS

- Bases neurobiológicas de los problemas de aprendizaje en el síndrome de Down
- Características y evolución de los niños con síndrome de Down
- La atención temprana
- La salud en el síndrome de Down
- Lenguaje y comunicación en las personas con síndrome de Down
- Aprendizaje de lectura, escritura y cálculo

PROFESORES:

Ada Afane
Begoña G. Flores
Frances Stafford

Mercedes del Cerro
Asunción Lezcano
Ana Tejerina

Jesús Flórez
Emilio Ruiz
María Victoria Troncoso

DIRIGIDO A:

- Profesores y familiares de niños con síndrome de Down (educación infantil y primaria)

HORARIO

- Viernes y sábado: de 9 a 14 horas y de 16 a 20 horas

INSCRIPCIÓN Y PLAZO

• Precio de matrícula: 110 euros por persona. Matrimonios: 135 euros. Matrícula gratuita para familias de Cantabria y para profesores de centros educativos de Cantabria.

• Las plazas son limitadas.

• Inscripción: antes del 27 de octubre de 2006 en:

Secretaría de la Fundación Síndrome de Down de Cantabria
Avda. General Dávila 24ª, 1º C. 31005 Santander.
Tel.: 942 27 80 28. Fax: 942 27 65 64. E-mail: downcan@infonegocio.com.