

# La utilización del ratón como modelo de propiedades neurobiológicas y conductuales del síndrome de Down, para valorar posibilidades farmacoterapéuticas. Esperanzas y problemas.

Por *Katheleen J. Gardiner*

**EN RESUMEN** | Los modelos de ratón se han convertido en una herramienta estándar para estudiar muchas enfermedades humanas, ya que arrojan mucha luz sobre las funciones normales de un gen, cómo éstas pueden verse alteradas en la enfermedad y cómo contribuyen al desarrollo de dicha enfermedad, y dan información sobre la acción de un fármaco, su eficacia y sus efectos secundarios. Nuestro conocimiento de los genes humanos, su genética, funciones, interacciones y bioquímica ha mejorado de forma extraordinaria durante los últimos años. Recientemente, se ha demostrado que diversos fármacos restauran ciertas limitaciones del aprendizaje y la memoria en un modelo de ratón que es fundamental en el síndrome de Down. En este artículo revisamos primero los problemas inherentes a la utilización de modelos de ratón en la investigación sobre el síndrome de Down, y describimos después las intervenciones moleculares/genéticas que han tenido éxito y son motivo de un cauto optimismo. Después predecimos anomalías moleculares que son críticas y pueden ser sometidas a prueba por su posible importancia en el aprendizaje y en la memoria, y que pueden convertirse en dianas potenciales de fármacos actualmente existentes.

**K.J. GARDINER**  
es profesora e investigadora en el Programa de Genética Médica Humana de la Universidad de Colorado, Denver, USA.  
Correo-e: [katheleen.gardiner@ucdenver.edu](mailto:katheleen.gardiner@ucdenver.edu)

yen al desarrollo de dicha enfermedad, y dan información sobre la acción de un fármaco, su eficacia y sus efectos secundarios. Durante largo tiempo se ha considerado al síndrome de Down por muchos, en el campo de la investigación básica y clínica, como un problema demasiado complejo para realizar una intervención farmacológica eficaz. Esta actitud, sin embargo, debe cambiar ahora cuando diversos fármacos han mostrado su capacidad para restituir ciertas limitaciones del aprendizaje y de la memoria en un modelo de ratón que es fundamental en el síndrome de Down. El desafío en el síndrome de Down no se ha hecho ahora más sencillo; en cambio, nuestro conocimiento sobre los genes humanos, su genética, sus funciones, sus interacciones y bioquímica han mejorado extraordinariamente en los pocos últimos años.

Voy a revisar primero los problemas que son inherentes al uso de modelos de ratón en la investigación sobre el síndrome de Down, y después describiré las intervenciones moleculares y genéticas que han tenido éxito y que, por ello, son motivo de un cauto optimismo.

---

## INTRODUCCIÓN

Los modelos de ratón se han convertido en una herramienta estándar para estudiar muchas enfermedades humanas, tanto en la investigación básica como en la evaluación preclínica de posibles fármacos. Su uso en experimentos moleculares, celulares y conductuales, arrojan luz sobre las funciones normales de los genes, cómo éstas pueden verse alteradas en la enfermedad y cómo contribu-

## PROBLEMAS PARA CONSEGUIR UN MODELO DE SÍNDROME DE DOWN EN EL RATÓN

### CUANTIFICACIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE LOS GENES

El cromosoma 21 humano codifica más de 500 genes, de los que 170 son codificadores de proteínas y 5 son microARNs que se encuentran altamente conservados en el ratón. Alrededor de otros 170 pueden codificar proteínas pero muestran mucha menor conservación, y otros 185 no se puede clasificar de forma exacta como codificadores de proteínas o como ARN funcionales, y no parecen conservarse en las regiones ortólogas del genoma del ratón. El conocimiento actual de la función de estos genes, pues, es muy limitado; comprendemos algo sobre la función de sólo un tercio y nada sobre los restantes dos tercios. Puesto que carecemos de base para eliminar cualquiera de estos genes como posibles candidatos responsables de contribuir a algunos de los rasgos del síndrome de Down, nos encontramos con que hemos de tener en cuenta un extenso y complejo conjunto de genes. La hipótesis molecular básica en el síndrome de Down es que la copia extra del cromosoma 21 provocará un incremento del 50% en los niveles de ARN derivado de cada gen que esté presente en la forma de tres copias. Numerosos trabajos realizados con muestras humanas y con modelos murinos han comprobado ampliamente la predicción del aumento de ARN. Una vez más, disponemos de datos limitados que no permiten disminuir de forma significativa el número de genes que han de ser tomados en consideración para un análisis global y completo.

### LOS RATONES NO SON GENTE PEQUEÑITA CON ABRIGOS DE PIEL

El modelar cualquier enfermedad humana en animales va siempre acompañado de limitaciones y cautelas. Dado el número de genes implicados, el síndrome de Down presenta dificultades propias y dificultades comunes a otras patologías.

En primer lugar, cuando miramos las localizaciones de los genes mejor estudiados del cromosoma 21 humano, vemos que se encuentran localizados en tres cromosomas distintos del ratón. De un conjunto de 170 genes, 112 están localizados en el cromosoma 16 del ratón, 19 en el cromosoma 17 y 39 en el cromosoma 10. Por tanto, elaborar un ratón que contenga tres copias de todos los genes que corresponden a los del cromosoma 21 humano no es nada sencillo, si bien ya se han iniciado unos primeros intentos de conseguir ratones trisómicos para las diversas regiones ortólogas del cromosoma 21 (no sólo las del cromosoma 16 sino también del 17 y del 10). Puesto que el mayor número de genes se encuentran en el cromosoma 16 del ratón, estos genes han sido el foco de atención para la construcción del modelo. La figura 1 ilustra los modelos murinos actuales con base en el cromosoma 16, y la proporción de los 112 genes que contienen. De todos ellos, el más intensamente estudiado es el modelo Ts65Dn porque es el que ha estado disponible más tiempo.

En segundo lugar, cuando se analiza con detalle el ADN genómico del ratón para ver el contenido de genes, observamos diferencias significativas al compararlo con el cromosoma 21 humano. Mientras que en éste se han identificado aproximadamente 540 genes, en las regiones correspondientes del ADN de ratón sólo se han identificado 430. Además, sólo 200 genes humanos son lo suficientemente parecidos a los del ratón como para tener seguridad de que ejercen las mismas funciones. Por tanto, basándonos en nuestros actuales conocimientos e interpretándolos con caute-

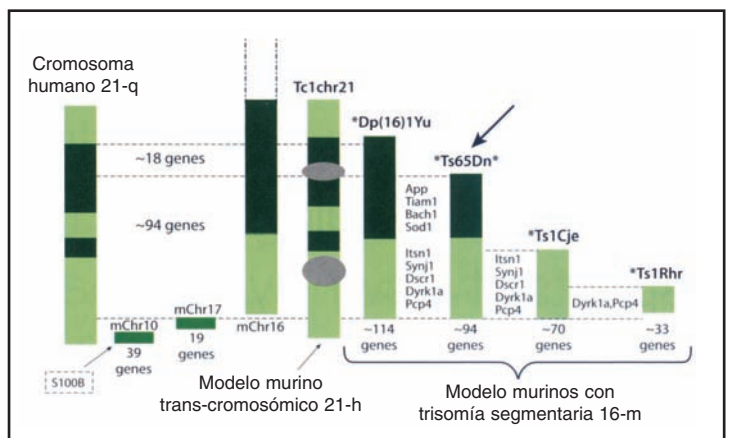


Fig. 1 Genes del cromosoma 21-h codificadores de proteínas y modelos murinos con trisomía segmentaria

la, debemos suponer que aproximadamente 300 genes del cromosoma 21 pueden tener funciones que son específicas del ser humano y aproximadamente otros 200 pueden tener funciones también propias del ratón. El mensaje es que, incluso si producimos un ratón que llevara tres copias de los segmentos apropiados de sus cromosomas 16, 17 y 10, seguirá careciendo de genes propiamente humanos y llevando otros genes propiamente murinos. Aunque esto es un inconveniente no es ninguna sorpresa; lo razonable es esperar que las diferencias entre el ser humano y el ratón sean el resultado de las diferencias que existen a nivel de su ADN.

### VALORAR EL APRENDIZAJE Y LA MEMORIA EN EL RATÓN

Gran parte de la evaluación cognitiva del ser humano descansa en el lenguaje. Si bien ésta es una limitación obvia para utilizar modelos de ratón, existen otros correlatos del aprendizaje y la memoria que tienen expresiones paralelas en los roedores y que se pueden utilizar para evaluar déficit importantes del síndrome de Down y la eficacia de fármacos. Las pruebas más frecuentemente utilizadas en la investigación sobre el síndrome de Down tienen se refieren al aprendizaje con base en el hipocampo, en particular los tests de aprendizaje y memoria espacial, como es el laberinto acuático de Morris, el condicionamiento contextual de miedo y el reconocimiento de objetos nuevos. Son tests importantes porque las mejores evaluaciones de los déficit propios del síndrome de Down implican deficiencias en la función hipocámpica. Y es notable que el ratón Ts65Dn muestre dificultades en cada una de las tareas medidas por estos tests.

Necesitamos también tests para discriminar con sensibilidad y poder resolutivo los niveles de deficiencia entre modelos genéticamente diferentes de ratón, y tests que evalúen la alteración en otras específicas regiones cerebrales que también guardan correlación con las deficiencias propias del síndrome de Down. Necesitamos igualmente que se apliquen de modo uniforme las pruebas conductuales: para que las comparaciones entre los laboratorios acerca de los déficit en los diversos modelos de ratón y los resultados terapéuticos sean fiables, es preciso que se utilicen los mismos protocolos experimentales. Están todavía por definirse estos criterios en la comunidad investigadora.

En consecuencia, los problemas en la utilización del modelo murino para el síndrome de Down son el gran número de genes en el cromosoma 21 humano, las diferencias en el contenido génico y en la distribución dentro de los cromosomas del ratón, y la validez con que se representen e interpreten en el ratón esos rasgos complejos propios del aprendizaje y de la memoria que son importantes en la patología propia del síndrome de Down.

### ÉXITO, Y CAUTELA, AL RESTITUIR ANOMALÍAS CONDUCTUALES Y NEUROBIOLÓGICAS EN MODELOS DE RATÓN

En la tabla 1 se expone una lista de recientes estudios que han conseguido revertir en el ratón Ts65Dn algunos rasgos propios del síndrome de Down. Los tratamientos incluyen tres fármacos: memantina, pentilenetetrazol y fluoxetina; dos reactivos biológicos: el factor de crecimiento nervioso (NGF) y el Sonic Hedgehog (Shh); y una manipulación genética que utiliza el gen APP del cromosoma 21 humano. Los resultados con la memantina y el pentilenetetrazol son particularmente excitantes porque demuestran el rescate de los déficit en aprendizaje/memoria medidos por los tres tests de función hipocámpica antes señalados: el laberinto acuático de Morris, el condicionamiento contextual de miedo y el reconocimiento de objetos nuevos. Las otras intervenciones revirtieron anomalías observadas a nivel celular; p. ej., el número de células (fluoxetina, Shh) o la pérdida prematura de función (NGF, APP), pero han de evaluarse todavía sus efectos sobre el aprendizaje y la memoria. La tabla 1 indica también algunas ventajas de cada tratamiento y algunas importantes limitaciones según el estado de nuestros conocimientos.

Un punto crítico que observamos en la tabla 1 es que, con la excepción del APP, ninguna de las dianas de la intervención es un gen del cromosoma 21. Y es que la selección de las interven-

[Tabla I] INTERVENCIONES QUE HAN BENEFICIADO DETERMINADOS RASGOS EN EL RATÓN Ts65Dn

TRATAMIENTO	DIANA	RASGO FENOTÍPICO	RESULTADO	REFERENCIA	VENTAJAS	LIMITACIONES
Memantina	Receptor NMDA	Déficit de aprendizaje, de base hipocámpica	Restablecimiento del déficit , (CCM, MWM). Reducción de APP en corteza	Costa et al Martínez-Cué et al	Aprobado su uso en clínica humana (Enf. de Alzheimer)	No probada en niños
Pentilene-tetrazol	Receptor GABAA	Déficit de aprendizaje, de base hipocámpica	Restablecimiento del déficit (RON, MWM)	Fernández et al Rueda et al	Beneficio mantenido 3 meses después de realizado el tratamiento	No aprobado en clínica humana; puede producir convulsiones
Fluoxetina	Serotonina	Reducción de neurogénesis(hipocampo)	Mejora la neurogénesis	Clark et al	Aprobado su uso en clínica humana (depresión)	No probada en niños; no probada su eficacia en tests de aprendizaje/ memoria
Factor de crecimiento nervioso (NGF)	TrkA, p75	Neurodegeneración	Recuperación de la anomalía celular	Cooper et al.		No probados sus efectos sobre aprendizaje/ memoria; no está disponible el producto
Activador de SHH	SHH	Anomalías celulares en el cerebelo	Recuperación de la anomalía celular	Roper et al.		No probados sus efectos sobre aprendizaje/ memoria; aumenta riesgo de cáncer
Reducción genética de APP	APP	Fallo en el transporte de NGF, neurodegeneración	Recuperación parcial de la anomalía celular	Cataldo et al, Salehi et al		No probados sus efectos sobre aprendizaje/ memoria; no está disponible el producto

CMC: Condicionamiento de miedo contextual. RON: reconocimiento de objeto nuevo; MWM: Morris water maze

ciones se basó en diferentes tipos de información. Se eligieron la memantina y la fluoxetina basándose en sus efectos o bien directamente sobre proteínas del cromosoma 21 o bien indirectamente sobre dianas en las que actúan proteínas del cromosoma 21. Existen múltiples proteínas del cromosoma 21, incluida la APP, que directa o indirectamente influyen sobre la actividad de complejos proteicos que no derivan del cromosoma 21, por ejemplo, la calcineurina (CaN) y el receptor del NMDA (NMDAR). Tanto la CaN como el NMDAR juegan papeles críticos en la función neurológica normal, incluidos el aprendizaje y la memoria. Se ha predicho que el NMDAR está hiperactivo en el síndrome de Down debido a una combinación de efectos: la inhibición de CaN y los efectos directos de otras proteínas del cromosoma 21. La memantina antagoniza la hiperactividad del NMDAR y de ese modo se predijo, correctamente, que revertiría los efectos de al menos algunas de las proteínas del cromosoma 21.

El uso de la fluoxetina, cuya diana es el sistema serotoninérgico, se basa también en una predicción correcta desde el punto de vista de mecanismo, en conexión con proteínas del cromosoma 21. La neurogénesis, que es la producción de nuevas neuronas a partir de células precursoras, es un proceso normal en constante desarrollo en el hipocampo del adulto, considerán-

dose que es un proceso necesario para que el hipocampo ejerza su función normal. Se ha demostrado que la neurogénesis hipocámpica está alterada en el ratón Ts65Dn, por lo que se piensa que ello contribuye a que la función hipocámpica sea anormal. La sobreexpresión de la proteína del cromosoma 21 GIRK2 ejercería su impacto sobre el receptor de la serotonina 5-HT<sub>1A</sub> y, dada la influencia de la vía de señalización mediada por este receptor sobre la neurogénesis, el exceso de GIRK2 alteraría la neurogénesis. La perturbación de la vía de la serotonina en el síndrome de Down se ve complicada por las interacciones ejercidas por otras proteínas del cromosoma 21.

Los otros tratamientos (pentilenetrazol, NGF y Shh), carecen de conexiones demostradas con las proteínas del cromosoma 21, y se eligieron en previsión de que sus conocidos efectos actuarían positivamente sobre las anomalías funcionales o celulares observadas en ratones Ts65Dn. Existe un incremento de la actividad de neuronas GABA inhibitoras en el ratón Ts65Dn, que podría ser frenada por el pentilenetrazol, un antagonista del receptor GABA. Pero además la acción de este fármaco sobre el receptor GABA podría estar mediada por la CaN y de este modo tendría también una asociación indirecta con múltiples proteínas del cromosoma 21.

Los resultados resumidos en la tabla 1 destacan varios aspectos. El primero y de forma más positiva, las proteínas que derivan del cromosoma 21 pueden ser dianas de notable eficacia, y quizá preferibles, para fármacos cuando son capaces de integrar los efectos de múltiples proteínas del cromosoma 21. La razón de nuestro optimismo en este punto estriba en la posibilidad de que uno o un pequeño número de fármacos se puedan combinar para mejorar los efectos de muchas proteínas críticas del cromosoma 21, con lo cual se haría más manejable el problema que se deriva del hecho de que son muchos los genes implicados en el síndrome de Down. En segundo lugar, a pesar de que lo que conocemos sobre las funciones de los genes del cromosoma 21 es todavía incompleto, podemos formular hipótesis sometibles a pruebas y examinar sus efectos en el ratón. En tercer lugar, aparecen rasgos específicos y muy positivos en algunas de las intervenciones señaladas en la tabla 1. La memantina y la fluoxetina son fármacos aprobados ya para su utilización en la enfermedad de Alzheimer y en la depresión, respectivamente; esta aprobación facilita enormemente los ensayos clínicos y los procesos de revisión si se considera adecuada la ampliación de su uso al síndrome de Down. Es también muy alentador que el efecto del pentilenetrazol se mantuviera durante por lo menos durante tres meses después de suspendido el tratamiento.

Sin embargo, es importante tener en cuenta que los datos de la tabla 1 representan los resultados de la investigación básica, y aunque son alentadores por su potencial para aplicarlos en el síndrome de Down, no son datos clínicos. Cada intervención tiene importantes limitaciones que han de ser resueltas antes de que se considere su aplicación a la clínica. Estas limitaciones, en el caso de los tratamientos señalados en la tabla 1, son los siguientes: Ninguno ha sido aprobado para su uso en niños; no se conocen las consecuencias de su utilización durante períodos prolongados (p. ej., efectos secundarios, pérdida de eficacia); no conoce el grado en que se beneficia el aprendizaje/memoria (p. ej., cuántos y qué tipos de déficits son aliviados), y, especialmente, puesto que el ratón Ts65Dn no es el modelo perfecto de síndrome de Down, no se conocen los efectos de los otros genes que son trisómicos en el síndrome de Down sobre las respuestas de los fármacos, y podrían ser tanto beneficiosos como perjudiciales.

---

## IMPLICACIONES DE ESTOS ESTUDIOS EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE DOWN

Ante los prometedores resultados de la experimentación animal que se han conseguido en estos últimos tiempos, expertos sobre el síndrome de Down especializados en distintas disciplinas, reunidos en Washington en octubre de 2007, plantearon al término de sus jornadas las siguientes cuestiones sobre los próximos pasos que hemos de dar para avanzar hacia la utilización de los datos experimentales en beneficio de las personas con síndrome de Down.



¿Cómo avanzamos desde el resultado experimental a su aplicación clínica?

¿Qué se necesita en términos de registros de pacientes y almacenamiento de muestras y datos?

¿Qué se necesita en términos de ensayos clínicos y redes de ensayos como instrumentos para ejecutar ese paso a la aplicación clínica?

Como comunidad científica, ¿cómo abordamos el tema de la “experimentación en seres humanos”?

---

## DEL LABORATORIO A LA CLÍNICA

Se hace necesario insistir en la necesidad de conseguir una descripción significativamente mejor de los rasgos fenotípicos de la trisomía; es decir, carecemos de un conocimiento fundamental sobre los detalles fenotípicos, y esto es algo esencial. Se necesita de forma crítica un diálogo que reúna a los investigadores clínicos y básicos, y que incluya una representación de la industria biotecnológica/farmacéutica. Los expertos en biotecnología destacaron que, para la industria biotecnológica, despertaría con mayor probabilidad su interés un hallazgo realmente clarividente y agudo que no la presentación detallada de la patología y biología molecular del ratón.

---

## REGISTROS DE PACIENTES Y ALMACENAMIENTO DE MUESTRAS Y DATOS

Es un tema que ya está surgiendo pero es complejo. Registro significa una lista de personas con síndrome de Down, incluida cierta descripción de sus principales rasgos, que han dado permiso para ser contactadas para un estudio. Almacenamiento de muestras se refiere a recursos de bancos de ADN, líneas celulares, bases de datos con información sobre fenotipos. Durante años, en USA las instituciones CDC (Centers for Disease Control and prevention: identifican y siguen los brotes y la evolución de las enfermedades) y los NIH (National Institutes of Health: organización fuertemente implicada en la investigación biomédica) patrocinaron una infraestructura sustancial y con mucho éxito dirigida por Stephanie Sherman (Universidad de Emory), para conseguir el registro en siete Estados, averiguación de información fenotípica detallada y recogida de muestras de personas con síndrome de Down y de sus padres. Pero las agencias patrocinadoras abandonaron el apoyo a este esfuerzo, decisión que, en el contexto de este debate, se hizo exactamente en el peor momento. Mucha de aquella estructura existe todavía y podría ser revitalizada.

Pequeños consorcios o laboratorios individuales consiguen reunir actualmente un número modesto de participantes para sus estudios. La literatura científica está llena de estudios que en conjunto tienen un bajo poder estadístico, tanto en los orientados hacia la investigación como en los cada vez más frecuentes ensayos clínicos que examinan



la utilización de fármacos ya aprobados si bien los analizan en situaciones no oficialmente aceptadas. Se destacó en la reunión la necesidad de incrementar el esfuerzo a gran escala y de crear una red nacional de ensayos clínicos.

Se suscitó la cuestión de cómo manejar la logística de los registros y el almacenamiento de muestras y datos. Las diferentes interpretaciones por parte de los comités IRB (Internal Review Board: comités de la universidad y de la industria que aprueban los protocolos de investigación en la especie humana) sobre temas HIPAA (Health Insurance Portability and Accountability Act: reglas y reglamentos que dirigen la recogida, almacenamiento y utilización de la información sobre pacientes) entre instituciones crean actualmente un factor de confusión. Si los IRBs institucionales pudieran ser adaptados a estándares más uniformes (p. ej. los conseguidos por el NHGRI: National Human Genome Research Institute, un instituto de los NIH especializado en el proyecto genoma bajo la dirección de Francis Collins), se conseguiría un avance muy significativo. Hay temas también muy importantes en relación con el acceso a los registros y bases de datos. En una reciente reunión en el Waisman Center de la Universidad de Wisconsin se discutieron algunas de estas preocupaciones.

---

## ENSAYOS CLÍNICOS

Son evidentes los problemas que surgen al intentar reunir un número adecuado de pacientes. La población USA de personas con síndrome de Down es de 350.000, y eso limita el número disponible para ensayos que vayan a estudiar un determinado aspecto del fenotipo en un subgrupo de las que tienen síndrome de Down. La red nacional de ensayos clínicos facilitaría llevar a cabo estudios bien diseñados y con suficiente peso estadístico para comprobar la eficacia de los tratamientos terapéuticos.

---

## EXPERIMENTACIÓN HUMANA

Se refiere al tratamiento con fármacos en situaciones no oficialmente aceptadas o mediante terapias exóticas. Los investigadores básicos han de ser cautos cuando presenten sus hallazgos en esta área. Los padres hacen con frecuencia una falsa interpretación, tomando como *posibilidad* lo que los investigadores, llevados por su natural optimismo, presentan como *potencial*, sin considerar los riesgos desconocidos. Los investigadores han de ofrecer un enfoque conservador cuando informen sobre el desarrollo de su investigación.

En el corazón de este dilema se encuentran los padres que piensan que existe una pequeña ventana de oportunidad en las fases más tempranas de la vida, cuando los tratamientos pueden ejercer un impacto más positivo sobre su hijo (sobre todo en las capacidades cognitivas). Las comunidades de investigadores básicos y clínicos responden con lentitud a los rumores sobre tratamientos eficaces para los déficits cognitivos a pesar de que dichos rumores se difunden con rapidez entre los grupos interesados a través de internet. Parece que los padres consiguen obtener fácilmente los fármacos oficialmente aprobados, pero para utilizarlos en situaciones no oficialmente aceptadas, si bien no hay cifras sobre la extensión de esta “prescripción paterna”. La publicación de “estudios clínicos” con sólo unos pocos pacientes exacerba el problema porque con frecuencia estos estudios carecen de suficiente poder estadístico para obtener conclusiones sobre su eficacia o su seguridad. Son claras las ventajas de realizar estudios en la forma clínica tradicional, por la oportunidad de que estén hechos bajo estricto escrutinio clínico, pero es probable que la producción de información más anecdótica a partir de estudios con escaso poder estadístico impulse más la experimentación llevada a cabo por los padres. La madre de un niño con síndrome de Down que representaba a un grupo de padres explicaba la presión por parte de otros padres para que diera el último fármaco descubierto “antes de que sea demasiado tarde”. Advirtió también que, en su opinión, lo que los grupos de padres desean/demandan ahora de los investigadores financiados con fondos federales es algo equivalente a lo que la ritalina (metilfenidato) ha supuesto en el trastorno de falta de atención con hiperactividad.

Claramente, existe una brecha sustancial en el entendimiento entre investigadores, clínicos y organizaciones de padres sobre lo que es y lo que no es posible, y cuál es y cuál no es el objetivo de la investigación y del tratamiento. ¿Está el temario global de la investigación básica concentrado en demasiadas cuestiones de ciencia fundamental, como acusan algunos de los padres más activos? (Para el síndrome de Down, como para muchas otras enfermedades, la respuesta es en gran medida “no”). ¿Están los directores de las clínicas sobre el síndrome de Down plenamente informados sobre los temas que se refieren al uso de fármacos registrados pero no aceptados para su empleo en niños aunque lo estén para adultos, fármacos que mostraron un efecto en las pruebas conductuales de ratón? ¿Y tienen acceso al imprescindible juicio de expertos para establecer la causa y el efecto en estos mini-ensayos?

La comunidad como conjunto debe desarrollar urgentemente una política dotada de una perspectiva equilibrada, si se quiere evitar el daño que se puede ocasionar a los niños que buscan ayuda y remedio.

## BIBLIOGRAFÍA

- Cataldo AM, Petanceska S, Peterhoff CM, Terio NB, Epstein CJ, Villar A, Carlson EJ, Saufenbiel M, Nixon RA. App gene dosage modulates endosomal abnormalities of Alzheimer's disease in a segmental trisomy 16 mouse model of Down syndrome. *J Neuroscience* 2003; 23: 6788-6792.
- Clark S, Schwalbe J, Stasko MR, Yarowski PJ, Costa ACS. Fluoxetine rescues deficient neurogenesis in hippocampus of the mouse model for Down syndrome Ts65Dn. *Experimental Neurology* 2006; 256-261.
- Cooper JD, Salehi A, Delcroix J-D, Hower CL, Belichenko PV, Cua-Couzens J, Killbridge JR, Carlson EJ, Epstein CJ, Mobley WC. Failed retrograde transport of NGF in a mouse model of Down syndrome: reversal of cholinergic neurodegenerative phenotypes following NGF infusion. *Proc Natl Academy of Sciences USA* 2001; 98: 10439-10444.
- Costa AC, Scott-McKean JJ, Stasko MR. Acute injections of NMDA receptor antagonist memantine rescue performance deficits of the Ts65Dn mouse model of Down syndrome on a fear conditioning test. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 1624-1632.
- Fernandez F, Morishita W, Zuniga E, Nguyen J, Blank M, Malenka RC, Garner CC. Pharmacotherapy for cognitive impairment in a mouse model of Down syndrome. *Nature Neuroscience* 2007; 10: 411-413.
- Martínez-Cué C, Rueda N, Flórez J. Efectos de fármacos sobre la conducta y el aprendizaje del ratón Ts65Dn, un modelo de síndrome de Down. *Rev Síndrome de Down* 2007; 24: 148-157.
- Roper RJ, Baxter LL, Saran NG, Klinedinst DK, Beachy PA, Reeves RH. Defective cerebellar response to mitogenic Hedgehog signalling in Down syndrome mice. *Proc Natl Academy of Sciences USA* 2006; 103: 1452-1456.
- Rueda N, Flórez J, Martínez-Cué C. Chronic pentyleneetetrazol but not donepezil treatment rescues spatial cognition in Ts65Dn mice, a model for Down syndrome. *Neurosciences Letters* 2008; 433: 22-27.
- Salehi A, Delcroix JD, Belichenko PV, Zhan K, Wu C, Valletta JS, Takimoto-Kimura R et al. Increased App expression in a mouse model of Down's syndrome disrupts NGF transport and causes cholinergic neuron degeneration. *Neuron* 2006; 51: 29-42.

**El presente artículo es traducción y composición de dos artículos originales de la Dra. Gardiner recientemente publicados:**

**Down syndrome and the genes of human chromosome 21: current knowledge and future potentials. *Cytogenetic Genome Research* 121: 67-77, 2008**

**Memory and learning – using mouse to model neurobiological and behavioural aspects of Down syndrome and assess pharmacotherapeutics. *Down Syndrome Research and Practice* 12: 211-216, 2009.**