

# Quitar un cromosoma 21

Por Redacción RSD

**EN RESUMEN** | En pleno verano saltó la sorpresa. En la revista científica “Nature”, quizá la más prestigiosa del mundo, apareció el 18 de julio la noticia de que un grupo de científicos de Estados Unidos habían conseguido suprimir la actividad de todo un cromosoma 21 en células que tenían tres. Ese mismo día, Canal Down21 ofrecía un resumen del trabajo con su comentario, con este título: **¿Se puede suprimir todo un cromosoma 21 en una célula que contiene tres cromosomas 21, como es el caso del síndrome de Down?**

No hacía falta ser un experto para comprender la trascendencia del hallazgo. Porque, aceptando las limitaciones impuestas por las condiciones experimentales, se abre una rendija para acceder a una terapia más radical del síndrome de Down. ¿Llegaremos algún día a suprimir el síndrome de Down sin necesidad de eliminar una vida humana?

Al mismo tiempo saltaron las alarmas. ¿Es beneficioso o es perjudicial erradicar el síndrome de Down en el mundo? A más de uno esta pregunta le parecerá ociosa. Pero las redes sociales empezaron a vibrar. Puesta la noticia en una página personal de Facebook, inmediatamente surgieron comentarios llegados de muy distintos países.

Por su extraordinario interés, ofrecemos a nuestros lectores el resumen y comentario sobre el artículo, publicados en Canal Down21, y los comentarios recogidos de la página de Facebook, por orden de aparición.

**Título del trabajo:** Translating dosage compensation to trisomy 21.

**Autores:** J Jiang, Y Jing, GC Cost, J-C Chiang, HJ Kolpa, AM Cotton, DM Carone, BR Carone, DA Shivak, DY Guschin, JC Pearl, EJ Rebar, M Byron, PD Gregory, CJ Brown, FD Urnov, LL Hall, JB Lawrence.

**Revista:** Nature 2013, Aparece el 18 de julio de 2013.

**Resumen.** Los resultados del trabajo que expone el grupo investigador dirigido por la Dra. Lawrence (University of Massachusetts Medical School, USA), en el último número de la revista Nature, son realmente espectaculares. Los veníamos siguiendo y realmente ella misma los presentó en la reciente Conferencia sobre Síndrome de Down que tuvo lugar en Washington en el pasado mes de abril. El estudio muestra cómo un gen que existe en el cromosoma X y tiene como función silenciar, en determinadas células femeninas, la función de uno de los dos cromosomas X característicos de dichas células, es también capaz de silenciar la actividad de uno de los tres cromosomas 21 que existen en las células de las personas con síndrome de Down (trisomía 21).

Este gen se llama XIST (X-inactivation gene), y codifica una larga molécula de ARN que penetra y se combina con la cromatina del cromosoma X, altera sus propiedades e impide que sus genes puedan expresarse.

El mérito del grupo de la Dra. Lawrence consiste en demostrar que XIST, introducido en una célula trisómica 21, es capaz de inactivar y silenciar un gran número de genes del cromosoma 21. Para ello, aislaron células madre derivadas de fibroblastos de una persona con síndrome de Down, que lógicamente contenían tres cromosomas 21. E introdujeron una molécula de XIST en uno de los cromosomas “pegándola” a un gen propio del cromosoma 21: el gen Dyrk1A. Al cabo de los días observaron que el cromosoma sufría un deterioro en su forma, y que un gran número de sus genes eran silenciados, es decir, dejaban de expresarse y de codificar sus proteínas. Más aún, consecuencias fenotípicas de la trisomía, tan importantes como el retraso en la formación y diferenciación de células precursoras neuronales, eran restauradas.

**Comentario.** La reacción inmediata y sencilla que podemos desarrollar ante estos resultados puede ser: “¡¡Magnífico, ya tenemos resuelto el problema!!”. Piénsese que el cromosoma 21 contiene más de 500 genes, y que el síndrome de Down es el resultado del desequilibrio creado por la presencia de todo un cromosoma 21 de más; es decir, teóricamente, 500 genes están expresándose de manera exagerada (por cada gen hay 3 copias en lugar de 2), y eso provoca un “desconcierto” en la formación y desarrollo de diversos órganos y sistemas, incluido siempre el cerebro.

Las actuales estrategias para compensar o reconducir este desequilibrio van dirigidas a restituir una función alterada (p. ej., reducir el exceso de función gabérgica en el cerebro), o a silenciar mediante algún posible fármaco la actividad de un gen concreto (p. ej., el gen *DYRK1A*). Hay algunos grupos españoles que están trabajando muy activamente en estos campos (p. ej., el grupo de la Dra. Martínez-Cué en Santander, o el de la Dra. Dierssen en Barcelona). Pero son estrategias parciales, con claras limitaciones.

En cambio, poder silenciar “de golpe” la actividad de todo o casi todo un cromosoma 21 significa un avance muy considerable. En el plano teórico, es la gran solución. Pero el llevarlo, tal cual, al terreno práctico es enormemente complicado desde el punto de vista metodológico; habría que hacerlo en la(s) célula(s) embrionaria(s) trisómicas, y habría que asegurarse previamente que la introducción exógena XIST no crea otros problemas. Obviamente, habría que probarlo primero experimentalmente en las primeras etapas reproductivas de algún modelo trisómico murino (de ratón) de síndrome de Down.

Pero es que el valor científico de este trabajo va más allá. Poder silenciar genes del cromosoma 21 con la capacidad que muestra este método, va a permitir comprender cómo y por qué aparecen determinados problemas del desarrollo en unos individuos con síndrome de Down y no en otros (p. ej.: ¿por qué el 50% de las personas con síndrome de Down nacen sin cardiopatía y el otro 50% sí lo hace, a pesar de que todos tienen tres cromosomas 21?). Y es que nuestro organismo no es sólo cuestión de que tenga estos u otros genes, sino de cómo los genes se expresan, de cómo su función es regulada por otros genes y por otros factores no genéticos que influyen decisivamente sobre el producto final.

Es en esta línea en la que los hallazgos del grupo de la Dra. Lawrence, como ella misma insiste, van a significar una aportación de primera magnitud para comprender lo que sucede en el síndrome de Down de esta, y no aquella, persona concreta.

Sólo el tiempo dirá si la tecnología, como tal, es aplicable o no para suprimir el cromosoma 21 extra en unas determinadas condiciones.

## COMENTARIOS EN FACEBOOK

**SCAF.** Qué interesante y esperanzador.

**EGP.** ¿Y para qué? Pocos ángeles hay en la tierra ¿y quisieran eliminarlos?

**JRZ.** Los que no tienen un pariente o hijo con síndrome de Down no saben la inmensa ternura y bendición que causan estos ángeles enviados por Dios. Totalmente de acuerdo con E.

**CMP.** Alucinante... intentar copiar a la naturaleza... Tal y como se silencia uno de los cromosomas X femenino, se ha importado esa misma idea para intentar silenciar el 3º cromosoma en el par 21... ¡¡¡¡Bravísimo !!!!! No se trata de eliminar a nadie, sino de paliar el exceso de información de los genes que están en el cromosoma 21 y, de esta manera, mejorar su calidad de vida en cuanto a enfermedades asociadas al síndrome de Down, como es su efecto sobre la discapacidad intelectual.

**NGHN.** Amigos, les comparto mi opinión personal; pero además les recuerdo que esto todavía se encuentra en una fase muy incipiente (pese a que ya varios medios de comunicación han

deformado la noticia), y con una aplicación (potencial) muy limitada. En fin:

El trabajo es interesante, desde el punto de vista de los avances en genética. Sin embargo, inmediatamente me preocupa que empecemos a ver otra ola de noticias tendenciosas del tipo "idescubrieron la cura para el síndrome de Down!".

También, abre un montón de debates que entran en el terreno de lo ético y, francamente, lo espiritual. Simplemente como ejemplo: Estamos hablando de una modificación que alteraría el comportamiento de las células de un ser vivo, a modo de "silenciar" la expresión del cromosoma adicional. Supongamos que se somete a un embrión a este proceso. ¿Se trata entonces de la misma persona?

Es una pregunta lógicamente imposible de responder. Nos ubica ante escenarios contra-factuales que resultan absurdos. Del tipo "¿cómo sería mi hijo (que tiene síndrome de Down), si no lo tuviera?"

Personalmente, mi idea es que es una pregunta absurda, porque mi hijo es ÉSTE, con ESTA configuración de cromosomas. ESTAS son sus células, ESTE es su cerebro, y no otro. Si fuera de otra manera, se trataría lisa y llanamente de otro niño.

Pero entramos en otro tema: supongamos que este descubrimiento deriva efectivamente en la "solución" al síndrome de Down, toda vez que se trate al embrión en el momento preciso en el que comienza a presentar una trisomía. Supongamos que es la "cura". Y supongamos también (esto sí que es difícil) que es posible aplicar esto en CADA caso.

¿Qué haremos?

Yo no puedo decidir por otros, pero en el tiempo que tengo de conocer al Ignacio, puedo decir algo que capaz sea raro para algunos padres: me gusta que él tenga síndrome de Down. Desde mi punto de vista, el Ignacio no está enfermo, ni averiado. Él tiene una configuración genética que siempre se ha dado en la naturaleza humana —que, de hecho, es muchísimo más común de lo que yo creía al principio. Él es así, CON síndrome de Down, y es un niño maravilloso. Yo no querría que él fuera distinto, ni cambiaría nada de él.

Su forma de ser es absolutamente legítima, sana, natural; es una variedad más de todas las posibilidades de un ser humano que existen. Entonces, una gran parte de mí siente que el mundo se perdería de algo, si ya no nacieran personas con síndrome de Down. Es que, ¿por qué tendríamos que hacerlo desaparecer?

En mi opinión, siento que el solo hecho de perseguir esto es plantearse el asunto al revés. Es como decir "haremos que ya no nazcan seres humanos que midan menos de 1,60 m", en lugar de preocuparnos de que las cosas sean construidas a una altura que sirva más o menos a todos. ¡Es eliminar a las personas en silla de ruedas, en vez de construir rampas y acceso razonables para todos!

Siendo bien honesto, yo no quiero eso.

**CdPB.** Genial, N.!!!!!! Más claro imposible!!!!

**EP.** Tengo una hija con síndrome de Down y pienso exactamente igual que N!

**JFB.** Es un debate valioso y complejo, con múltiples facetas. Vaya por delante, para quien no lo sepa, que tengo una hija con síndrome de Down de 37 años y otra con otro tipo de discapacidad intelectual asociada al cromosoma 17, que tiene 48 años, y que me siento muy orgulloso de ellas. Y ellas afirman una y otra vez que se sienten felices. Y creo realmente que lo son.

¿Trataría, si pudiera, de quitarles los problemas físicos y mentales que tienen? ¿No tratamos de suprimir, prevenir o evitar, los problemas cardiovasculares, hormonales, inmunitarios, digestivos, sanguíneos, mentales que a lo largo de su vida van surgiendo como consecuencia de su trisomía? ¿Y las limitaciones intelectuales que les impiden acceder a las fuentes del conocimiento? Hemos trabajado y trabajamos, ¡y mucho! por encontrar remedios a muchos de esos procesos, no siempre con éxito. Con ello no estoy restando ni un ápice a su intrínseca dignidad humana, y me enorgullezco de mis hijas. Pero las realidades son muy diversas, las patologías que a veces acompañan al síndrome de Down son muy graves y deteriorantes, otras veces no. ¿Por qué, si se pudiera, no las vamos a evitar? ¿No prevenimos con vacunas la polio, la difteria, la tos ferina, el sarampión, la viruela sin que por ello dejen de ser igualmente humanos?

Las condiciones en el síndrome de Down son enormemente variables de una persona a otra, y cuando uno conoce miles de familias se da cuenta de que no todas son capaces de afrontar como se debe el enorme —y maravilloso— reto de criar y educar a una persona con síndrome de Down. Desgraciadamente, quien lo paga es la familia y el propio interesado. Es un debate abierto. Solo pido que no miremos exclusivamente a "nuestro" caso. Doy por supuesto que jamás tenemos derecho a eliminar la vida de nadie, pero si podemos evitar que viva con problemas, a veces muy serios ¿por qué no hacerlo como lo hacemos con otros en otras circunstancias?

**NGHN.** Estimado JFB, me parecen esclarecedores sus más recientes comentarios. Ayer, cuando empezó a circular la noticia —y cuando escribí mi opinión—, el tinte que adoptaba la novedad era otro, y claro, tenía más que ver con "paliar" el síndrome de Down (dicho de manera burda). Creo muy bueno que entendamos que una cosa es el síndrome de Down, y otra, algunas enfermedades o problemas que potencialmente, o con mayor probabilidad, pueden derivarse de esta condición. ¡Gracias!

**M.** Creo que "eliminar" o "quitar" el síndrome de Down es algo imposible, pero ayudar a dar calidad de vida, eliminando "situaciones" que este síndrome conlleva, creo que si es posible y si esto ayuda a que quien tenga síndrome de Down mejore en muchos aspectos, qué bueno. Yo no veo a mi hijo como un ángel, porque no lo es; es un niño y un niño con problemas de lenguaje serios. Y si hubiera manera de ayudarlo a tener lenguaje, no a quitarle el síndrome, claro que me gustaría. Tan solo pongo un ejemplo: mi hijo se cayó en la escuela y no me lo dijeron, fue de las escaleras y me dijeron que fue de la resbaladilla. Si mi hijo hablara, él me hubiera dicho lo mal que se sentía, el por qué no comía, dónde le dolía y por qué solo quería estar en la cama. Muchos niños no sufrirían cardiopatías ni las serias cirugías que esto conlleva, y puedo nombrar miles de enfermedades más, porque si de verdad fueran ángeles, ninguna de estas enfermedades terrenales tendrían.

**AF.** Me parece muy positivo e importantísima la labor de investigación sobre este tema, en cuanto a avances en lo genético. ¡¡Adelante!!

**CMP.** Creo que en el síndrome de Down hay dos posturas, lo llevo viendo tiempo, porque no es nuevo... Quienes se consideran elegidos por tener un hijo especial, o bien, que el elegido es su hijo porque trae una misión cuasi mesiánica a la tierra... y quien así piensa puede ejercer, al margen de esta idea, bien o mal la paternidad (que ese es otro tema). Y quienes pensamos que tener un hijo con síndrome de Down es un condición que la vida nos ha puesto sin más, sin culpabilizar ni agradecer a nadie el acontecimiento... Y entre los que pensamos así... pues también podemos ejercer la paternidad, bien o mal. Como B, opino que mi hija es lo más grande de mi vida, pero no es un ángel; es una adolescente que tiene dificultades añadidas en la vida por tener un cromosoma de más. Y si cuando tiene fiebre le doy dalsy, si hubiera algo que le permitiera tener una calidad de vida mejor lo haría, como lo hago hasta ahora, siguiendo escrupulosamente los controles médicos, la atención educativa, ofrecerle un montón de oportunidades para que se desarrolle en su plenitud... Quién no quiere eso... apuesto a que TODOS sin excepción lo queremos.

Las cuestiones morales de modificar genéticamente, utilizar células madre, etc., muy bien si el descubrimiento sigue adelante y algún fármaco palía alguna de las consecuencias de la sobreexpresión. A nadie se le obligará su suministro; pero por favor, permitan a los que pensamos diferente que lo podamos usar... La libertad de uno acaba donde comienza la del otro, yo no obligaré a nadie a que lo tome, pero tampoco consentiré que nadie me obligue a mí a tomarlo.

**MAHZ.** El valor científico de este trabajo va más allá. Poder silenciar genes del cromosoma 21 con la capacidad que muestra este método, va a permitir comprender cómo y por qué aparecen determinados problemas del desarrollo en unos individuos con síndrome de Down y no en otros (p. ej.: ¿por qué el 50% de las personas con síndrome de Down nacen sin cardiopatía y el

otro 50% sí lo hace, a pesar de que todos tienen tres cromosomas 21?). Y es que nuestro organismo no es sólo cuestión de que tenga estos u otros genes, sino de cómo los genes se expresan, de cómo su función es regulada por otros genes y por otros factores no genéticos que influyen decisivamente sobre el producto final.

Es en esta línea en la que los hallazgos del grupo de la Dra. Lawrence, como ella misma insiste, van a significar una aportación de primera magnitud para comprender lo que sucede en el síndrome de Down de esta, y no aquella, persona concreta.

Sólo el tiempo dirá si la tecnología, como tal, es aplicable o no para suprimir el cromosoma 21 extra en unas determinadas condiciones.

**AN.** Como dice CMP, todo lo que mejore la calidad de vida de nuestros hijos bienvenido sea. Respecto a eliminar el tercer cromosoma, y cuestiones éticas aparte (que obviamente surgen ya que la trisomía es parte de Silvia, como su pelo o sus uñas), yo apostaría a que esa decisión — si existiera— la tendrían que tomar las personas con síndrome de Down. Como madre de una niña de dos años, claro que me gustaría que no tuviera que ir a atención temprana, ni que su escolarización fuera cosa de diversos entes y evaluaciones, y por supuesto estaría encantada de perder de vista la gente que la mira con pena; pero como dice de nuevo CMP, ahora mismo nuestra responsabilidad es que tenga un plan de salud ajustado a sus necesidades, una atención temprana de calidad y las mejores opciones educativas.

**CMP.** No entiendo ni creo que llegue a entender NUNCA el cisma que se produce entre ciencia y ética... Pero vamos, viene de lejos, muy lejos (todos conocemos a Galileo ¿verdad?). Además, el que se quiera mantener "puro", nadie le obligará. Es como los padres de no sé qué religión que no admiten transfusiones y prefieren que sus hijos mueran en una operación antes que consentirlo... Me parece una aberración, pero aún más si además de a sus hijos, pretendieran imponerlo al resto de la humanidad. Como bien explicó JFB y también MA... a este trabajo científico le queda mucho recorrido y quién sabe si los aquí presentes veremos sus frutos... Pero por lo pronto es una chispita de confianza en la calidad de vida de nuestros hijos, que bastantes problemas tienen de salud, fundamentalmente, y luego otros muchos que les afectan a su vida diaria. Mientras el estudio da sus frutos sigamos trabajando a diario por ellos, ofreciéndoles oportunidades de salud, de educación, de vida social, de trabajo... ¡¡¡CONFIEMOS EN ELLOS !!!!

**BH.** He leído con atención todas las opiniones vertidas a propósito del tema. Entiendo a todas las familias de personas con síndrome de Down, pero JFB resume todo lo que uno desea para dichas personas. Dirijo un Centro de tratamientos e inclusión escolar para este colectivo. Sé de los esfuerzos increíbles de los niños, de las familias y de los profesionales que los acompañamos con amor y ciencia a partes iguales. Si existiera una manera no cruenta y respetando por sobre todo la vida humana concebida y nacida, le daría la bienvenida. Conocemos familias que han hecho de todo hasta el límite, pero una comorbilidad empeoró o impidió una vida digna y en paz. No sé cómo se podría científicamente hacerse, pero que la discapacidad intelectual sea menos acentuada, la salud posible, y en ese generoso regalo darles más y mejor lenguaje que les permita hablar de su amor sin condiciones, de su tolerancia y paciencia, ¡sería maravilloso! Dios, que nos acompaña a diario dándonos ideas y ayuda para trabajar con los niños y personas con síndrome de Down, ilumine a los científicos a resolver este gran tema con todo el cuidado que deseamos. Saludos.