

Influencia del sexo de un ratón, modelo de síndrome de Down, sobre su capacidad de expresar proteínas cerebrales

*Sex differences in protein expression in the mouse brain and
their perturbations in a model of Down syndrome*

Aaron Block, Md. Mahiuddin Ahmed, A. Ranjitha Dhanasekaran,
Suong Tong, Katheleen J. Gardiner

Biology of Sex Differences (2015) 6:24. Doi 10.1186/s13293-015-0043-9

RESUMEN

PRESENTACIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

El artículo que vamos a resumir y comentar este mes tiene particular interés porque aborda un tema que con frecuencia nos inquieta, y ha sido objeto de no pocas preguntas que los padres y educadores se plantean y preguntan a los expertos. El síndrome de Down, ¿modifica el funcionamiento general de las personas en función de su sexo, masculino o femenino? Y cuando hablamos de funcionamiento nos referimos especialmente a los procesos de lenguaje, memoria y aprendizaje, y a las manifestaciones de la conducta y del comportamiento; es decir, aquello que tiene relación con lo mental.

No es fácil responder a esta pregunta. En primer lugar, porque sabemos muy bien la enorme variabilidad que en el síndrome de Down se aprecia entre un individuo y otro. En segundo lugar, por la enorme influencia que factores no estrictamente genéticos —ambientales en su mayor parte: familiares, educativos— ejercen precisamente sobre “lo mental”. Por eso resulta difícil realizar, en una gran población, un estudio comparativo entre varones y mujeres con síndrome de Down que reúnan características similares para que la comparación se analice en iguales condiciones basales.

Ciertamente, podemos acotar el periodo de análisis. Podemos referirnos a las primeras etapas de la vida en las que el individuo empieza a interactuar con el ambiente y aprender, y comparar poblaciones que aparentemente reciben el mismo tipo de estimulación y atención temprana (¡si es que eso es posible!). Y analizar entonces la respuesta y el curso mejor o peor que siguen los individuos de cada sexo. O podemos analizar situaciones más posteriores —por ejemplo, adolescencia, adultez temprana— en las que lógicamente pesa más la historia vital de cada individuo.

En un reciente estudio realizado en 86 jóvenes adultos con síndrome de Down, de edades comprendidas entre 16 y 34 años, se aplicó una batería de pruebas dirigidas a evaluar sus habilidades cognitivas y calidad de vida; el grupo estaba formado por 42 mujeres y 44 varones (de Sola et al, 2015). Las mujeres respondieron significativamente mejor que los varones de la misma edad y cociente intelectual en varios tests cognitivos, especialmente en los relacionados con la memoria episódica y la función ejecutiva. Respondieron también mejor en la memoria asociativa visual y el recuerdo libre de información verbal. En cuanto a la función ejecutiva, la respuesta fue superior en

la flexibilidad cognitiva y la planificación. Mostraron también una puntuación ligeramente superior en algunos tests de conducta adaptativa. Los autores concluyeron que las mujeres superaban en conjunto a los varones en el funcionamiento cognitivo y habilidades adaptativas, pero no en la calidad de vida medida por el sentimiento de bienestar y buena salud. Una pregunta: estas diferencias que se observan entre varones y mujeres con síndrome de Down a las que se aplicaron estos tests, ¿se observarían también entre mujeres y hombres que no tuvieran síndrome de Down? La pregunta carece de respuesta en este trabajo, pero es necesario responderla.

Movidos por esta curiosidad, decidimos realizar en nuestro laboratorio de la Universidad de Cantabria (España) un experimento en un modelo de ratón de síndrome de Down con el que tenemos mucha experiencia, el ratón Ts65Dn, que posee una trisomía amplia de un gran segmento de su cromosoma 16, que abarca cerca de 100 genes similares a los del cromosoma 21 humano (el que está triplemente presente en el síndrome de Down). En él habíamos ya demostrado los claros déficit en aprendizaje y memoria que muestra cuando se compara con otro ratón de la misma familia que no contiene trisomía, es decir, es normal.

Decidimos analizar la diferencia entre machos y hembras en su respuesta a la técnica de “enriquecimiento ambiental”. Para ello, sometimos a dos grandes grupos de ratones normales (controles), y trisómicos (Ts65Dn), a un largo periodo de estimulación ambiental tan pronto fueron destetados, para ver si lo que llamamos “enriquecimiento ambiental” —vivir en amplias jaulas para poder moverse a voluntad, acompañados de muchos compañeros ratones, disponer de juguetes y estímulos sensoriales diversos por su olfato, color, consistencia, etc.— podría influir sobre su grado de memoria y aprendizaje. Es decir, realizar en ratones algo similar en lo posible a lo que atendemos como atención temprana en los seres humanos. Obtenidos los resultados, los analizamos según el sexo: machos o hembras. ¿Qué observamos?

Tras el periodo de enriquecimiento ambiental, en los grupos control las ratoncitas (hembras) mostraron peor capacidad cognitiva que los ratoncitos (machos), pero mejoraron tras las semanas de enriquecimiento ambiental. En los grupos trisómicos, las hembras mostraron una mejoría en su memoria y aprendizaje, no espectacular pero clara y estadísticamente significativa, tras el enriquecimiento ambiental. Era en cierto modo lo que nosotros esperábamos. En cambio, los machos mostraron un empeoramiento claro y significativo de su capacidad de memoria y aprendizaje; en ellos, la estimulación tal como nosotros la habíamos aplicado resultó contraproducente (Martínez-Cué et al, 2002).

Tratamos de profundizar en el análisis para ver qué habría podido influir en la mala respuesta de los ratones machos, sometiendo a diversas variantes de estimulación. Y pudimos comprobar que el exceso de estímulo físico y social les provocaba una conducta de inhibición que repercutía negativamente en su aprendizaje, se mostraban como agotados (Martínez-Cué et al, 2005).

Es evidente que no se debe transferir estos resultados de manera directa e indiscriminada a la especie humana, porque los factores que pueden explicar la diferencia son múltiples; pero en cualquier caso, éstos fueron los primeros experimentos que demostraron la existencia de diferencias ligadas al sexo en el comportamiento y aprendizaje de ratones modelo de síndrome de Down. ¿Se puede profundizar más en esta línea de encontrar diferencias entre machos y hembras en los modelos animales de síndrome de Down?

REALIZACIÓN DEL ESTUDIO

Naturalmente que sí. Que existen diferencias bien analizadas entre hombres y mujeres es algo evidente. Sobre una base común que define la especie humana, los dos sexos se diferencian en su contenido cromosómico y eso condiciona de manera definitiva el desarrollo de determinados órganos, cerebro incluido. Las diferencias en la organización de ciertas redes funcionales del cerebro masculino y femenino son cada vez mejor conocidas, con sus correspondientes consecuencias en toda una serie de dimensiones mentales, conductuales y cognitivas. ¿Cómo repercutirán dichas diferencias entre hombres y mujeres con síndrome de Down en las expresiones de su fenotipo, incluido el desarrollo mental, cognitivo y conductual?



Lo que se propone el estudio que a continuación vamos a resumir y comentar es analizar si existen o no diferencias entre ratones macho y hembra de un modelo animal de síndrome de Down en un aspecto concreto: el despliegue de ciertas proteínas en algunas regiones del cerebro; proteínas que derivan de la acción codificante de algunos genes que se encuentran en el cromosoma 21 humano (la acción de muchos genes es la de dirigir la síntesis de proteínas). Y para ello, los autores del estudio han elegido un modelo de síndrome de Down poco frecuente: un ratón cuyo segmento triplicado no corresponde a un segmento de su cromosoma 16 (que ha sido el modelo más frecuente) sino que corresponde a un segmento de su cromosoma 10, el cual contiene 39 genes análogos a otros 39 del cromosoma 21 humano. El modelo se llama $Dp(10)1Yey$; en adelante, $Dp10$. Algunos de estos genes codifican proteínas que van a influir de manera importante sobre el desarrollo y la función del cerebro, en la modulación de los procesos moleculares implicados en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer y en el despliegue de diferencias sexuales de ciertas expresiones funcionales y sus consecuencias.

El estudio supuso la medición de unas 100 proteínas en tres regiones importantes del cerebro en las que se han visto particulares modificaciones en el síndrome de Down y en sus modelos experimentales: el hipocampo, el cerebelo y la corteza cerebral. La edad de los ratones fue de 7-9 meses. Se utilizaron 17 hembras (10 controles y 7 $Dp10$) y 19 machos (9 controles y 10 $Dp10$). Las proteínas fueron elegidas por su reconocido papel en los procesos de memoria y aprendizaje, en la plasticidad sináptica, (componentes de las vías MAPK, MTOR y apoptosis) por su actividad temprana, o como subunidades de receptores del glutamato (iónicos). Se compararon las medidas entre machos y hembras controles, entre machos control y machos $Dp10$, entre hembras control y hembras $Dp10$.

RESULTADOS

En los ratones control, los niveles de la mitad de las proteínas analizadas mostraron diferencias entre machos y hembras en al menos una de las tres regiones estudiadas; sólo en el hipocampo, los niveles de expresión de 41 proteínas fueron significativamente mayores en las hembras que en los machos, mientras que en el cerebelo se observaron diferencias entre ambos sexos en sólo 9 proteínas.

¿Qué ocurrió en los ratones trisómicos? La diferencia entre sexos fue muy diferente. En las hembras $Dp10$, los niveles de un total de 69 proteínas fueron diferentes respecto a los de las hembras

control: 62 estaban aumentadas en el cerebelo y 18 lo estaban en el hipocampo. En los machos Dp10, los niveles de un total de 68 proteína fueron diferentes respecto a los de los machos control en al menos una región; pero, a diferencia de lo ocurrido en las hembras Dp10, 49 se vieron elevadas en hipocampo y 21 se vieron alteradas en el cerebelo, y además en la mayoría de los casos los niveles eran menores que en los machos control. En la corteza cerebral los cambios en función del sexo fueron mucho menos marcados, tanto en los ratones control como en los trisómicos Dp10.

Debido a las especificidades relacionadas con el sexo y su influencia sobre las perturbaciones originadas por la trisomía, los ratones trisómicos Dp10 machos y hembras difirieron entre ellos en los niveles de 15 proteínas en el hipocampo, 70 proteínas en el cerebelo, y 23 en corteza. Este perfil de diferencias entre ambos sexos en las citadas regiones fue muy distinto del observado en los ratones control.

Por tanto:

1. Ya en los ratones control, el sexo marcó diferencias en la cantidad y distribución de las proteínas analizadas en diversas regiones del cerebro; son proteínas que tienen que ver con los procesos de memoria y aprendizaje.
2. El genotipo (presencia de trisomía) estableció diferencias en la expresión de proteínas. Es decir, hubo diferencia en la distribución cerebral entre hembras control y hembras trisómicas; entre machos control y machos trisómicos.
3. El genotipo, a su vez, modificó sustancialmente el reparto de diferencias en la expresión y distribución de proteínas cerebrales entre machos Dp10 y hembras Dp10. Es decir, las anomalías de distribución de proteínas, provocadas por la trisomía, fueron diferentes en razón del sexo del ratón.

COMENTARIO

El presente estudio muestra con claridad que el sexo condicionó el modo en que los genes del cromosoma 21 humano -los que se encuentran en el cromosoma 10 del ratón- se expresan en ciertas proteínas presentes en el cerebro del ratón. Pero la trisomía incrementó de forma importante estas diferencias dependientes del sexo del animal, con modificaciones cuantitativas en ciertas regiones del cerebro, como el cerebelo y el hipocampo. Estos genes expresan proteínas implicadas en procesos vinculados a diversas actividades y funciones del cerebro. Naturalmente, cabe pensar que lo mismo puede suceder con los otros muchos genes del cromosoma 21 que no están en ese segmento. Es perfectamente aceptable admitir que en la especie humana ocurran fenómenos parecidos, aún por estudiar. Y que, en consecuencia, el sexo influya en mayor o menor grado en las manifestaciones de dichas diferencias génicas, a saber, las funciones mentales en sus diversas dimensiones de cognición, función ejecutiva, aprendizaje, conducta y salud mental.

Está, por tanto, justificado seguir avanzando en esta dirección: explorar las diferencias que pueden aparecer entre varones y mujeres con síndrome de Down en su fenotipo cognitivo-conductual, en su capacidad de atención, en su modo de aprender. Ahora bien, es imprescindible que, a la hora de estudiar las diferencias en función del sexo en la población con síndrome de Down, se analicen en las mismas condiciones las diferencias en la población sin síndrome de Down, para poder obtener un cuadro más comprensible y utilizable.

BIBLIOGRAFÍA

de Sola, S., de la Torre, R., Sánchez-Benavides, G., Benejam, B., Cuenca-Royo, A., del Hoyo, L. et al. A new cognitive evaluation battery for Down syndrome and its relevance for clinical trials. *Front. Psychol.* 2015; 6:708. doi: 10.3389/fpsyg.2015.00708

Martínez-Cué, C., Baamonde, C., Lumbreras, M., Paz, J., Davissón, M. T., Schmidt, C., Dierssen, M., Flórez, J. Differential effects of environmental enrichment on behavior

and learning of male and female Ts65Dn mice, a model for Down syndrome. *Behavioral Brain Research* 2002, 134: 185-200.

Martínez-Cué C., Rueda N, García E, Davissón MT, Schmidt C, Flórez J. Behavioral, cognitive and biochemical responses to different environmental conditions in male Ts65Dn mice, a model of Down syndrome. *Behavioural Brain Research* 2005, 163: 174-185.

Las curvas de crecimiento en el síndrome de Down

Growth charts for children with Down syndrome in the United States

Babette S. Zemel, Mary Pipan, Virginia A. Stallinga, Eaynitra Hall,

Kim Schadt, David S. Freeman, Phoene Thorpe

Pediatrics : 2015 Nov;136(5):e1204-11. doi: 10.1542/peds.2015-1652

RESUMEN

PRESENTACIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

En general los niños con síndrome de Down crecen e incrementan su peso y perímetro craneal más lentamente que los demás niños de la población general. El seguimiento de sus curvas de crecimiento es importante para constatar si existe algún proceso patológico que interfiera su crecimiento. Pero dada su tendencia a crecer más lentamente, se hizo necesario construir curvas de crecimiento que fueran específicas para ese síndrome, de modo que profesionales y familiares no consideraran especialmente patológico lo que parece ser específico de su condición. Por eso se elaboraron curvas y tablas de crecimiento propias del síndrome de Down. Las primeras fueron obtenidas en la población de Estados Unidos (Cronk, 1978; Cronk et al., 1988), que durante muchos años sirvieron como datos de referencia mundial. Pero dadas las influencias étnicas (razas) y ambientales (alimentación) que tanto influyen en el crecimiento, fueron apareciendo curvas de crecimiento correspondientes a distintas poblaciones y países: Italia (Piro et al., 1990), USA (Palmer et al., 1992), Holanda (Cremers et al., 1996), Francia (Toledo et al., 1999), Portugal (Fernandes et al., 2001), Reino Unido e Irlanda (Styles et al., 2002), Suecia (Myrelid et al., 2002; Japón (Kimura et al., 2003), Arabia Saudí (Al Husain, 2003), Egipto (Meguid et al., 2004), España (Pastor et al., 2004), Holanda (Van Gameren-Oosterom et al., 2012), Turquía (Tüysüz et al., 2012; Egipto (Afifi et al., 2012), Emiratos Árabes (H Aburawi et al., 2014), China (Su et al., 2014), México (Pena Rivera et al., 2015). Las curvas de crecimiento en España están expuestas en <http://downciclopedia.org/salud-y-biomedicina/problemas-de-salud/389-curvas-de-crecimiento?showall=&start=1>

Con algunas variaciones, todos los estudios confirman que hay un retraso en el crecimiento de la talla y peso en los primeros años y en el perímetro craneal. En algunos se aborda la evaluación del índice de masa corporal en los años adolescentes que indica la iniciación al aumento del peso o a la obesidad. Pero los avances en la atención médica a las personas con síndrome de Down y su mayor disponibilidad a toda la población han mejorado sustancialmente su salud y esperanza de vida. ¿Han cambiado paralelamente los índices de crecimiento? ¿Siguen siendo válidas las curvas de crecimiento elaboradas hace 10 o 15 años? Tales son las preguntas a las que trata de dar respuesta el estudio firmado por Zemel et al. (2015) que glosaremos a continuación. Para ello se estableció en Estados Unidos el Down Syndrome Growing Up Study (DSGS) que concertó un proyecto cooperativo con los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de Atlanta (Georgia, USA).

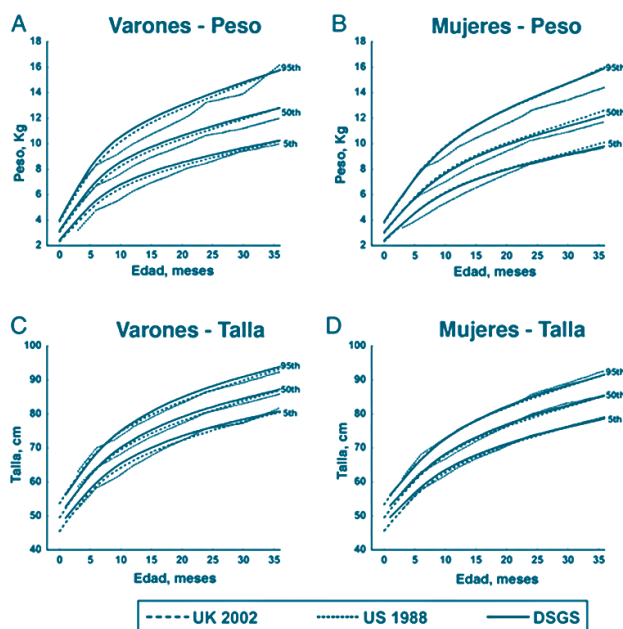
MÉTODOS

Se reunieron los datos de 637 participantes provenientes de 25 estados, si bien la mayoría (86%) procedían de Pennsylvania y New Jersey. Entraron en el estudio entre el 18 de enero de 2010 y el 23 de julio de 2013. El 51% eran varones, 9% hispanos, 11% afroamericanos y 73% blancos no hispanos. El 21% nacieron prematuros (edad gestacional <37 semanas) y el 7% con una edad gestacional <34 semanas. El peso en el nacimiento fue de $2,97 \pm 0,62$ kg. se excluyeron 3 bebés que nacieron con menos de 1500 g. No se excluyeron comorbilidades. El 53% de la muestra había estado afectado por cardiopatía y el 23% por hipotiroidismo. Las curvas para peso y talla fueron comparadas gráficamente con las de 1988 de Cronk et al. (1988), y las de 2001 del Reino Unido.

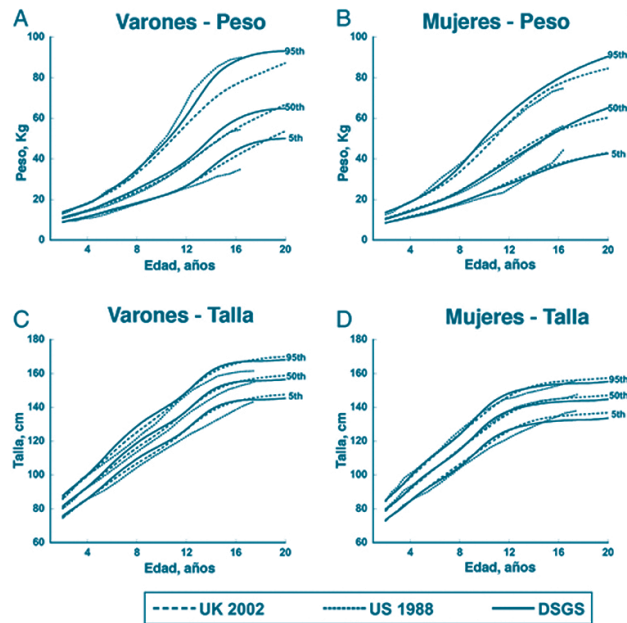
RESULTADOS

Siguió siendo evidente que los niños con síndrome de Down presentan una estatura más baja y una circunferencia de la cabeza más pequeña que en las curvas de referencia del resto de la población.

Se apreció una marcada mejoría, con relación a las curvas anteriores de Cronk, en el estado del peso durante los primeros 36 meses de vida (fig. 1). Se apreció que el índice de masa corporal para niños con síndrome de Down entre 2 y 20 años fue superior que en el resto de la población.



[Figura 1] COMPARACIÓN DE LAS CURVAS DE PESO EN KILOGRAMOS Y TALLA EN CENTÍMETROS PARA VARONES Y MUJERES, DESDE EL NACIMIENTO A LOS 36 MESES DE EDAD. SE COMPARAN LAS CURVAS ACTUALES (LÍNEA CONTINUA) CON LAS DE USA 1988 (CRONK ET AL., 1988; LÍNEAS DE PUNTOS) Y LAS DEL REINO UNIDO (STYLES ET AL., 2002; LÍNEAS INTERRUMPIDAS).



[Figura 2] COMPARACIÓN DE LAS CURVAS DE PESO EN KILOGRAMOS Y TALLA EN CENTÍMETROS PARA VARONES Y MUJERES, DESDE LOS 2 A LOS 20 AÑOS DE EDAD. SE COMPARAN LAS CURVAS ACTUALES (LÍNEA CONTINUA) CON LAS DE USA 1988 (CRONK ET AL., 1988) (LÍNEAS DE PUNTOS) Y LAS DEL REINO UNIDO (STYLES ET AL., 2002; LÍNEAS INTERRUMPIDAS).

Hubo algunos cambios en el crecimiento lineal con respecto a las curvas más antiguas, pero esto sólo se reflejó en los varones (fig. 1 y 2). Los cambios fueron muy modestos en la edad entre el nacimiento y los 3 años, pero a partir de los 5 años, los percentiles 5^o, 50^o y 95^o son superiores a los anteriores en casi todas las edades (fig. 2). No se encuentra explicación para esta diferencia entre sexos, aunque los datos indican que en todas las circunstancias hubo una buena atención médica y nutrición.

COMENTARIO

Destaca la persistencia, en general, de las tendencias generales de los datos antropométricos, lo que indica que se trata de algo firmemente enraizado en la biología propia de este síndrome. Las pequeñas mejoras en los varones, con respecto a datos anteriores, pueden dar alguna pista, pero el artículo no concreta especiales diferencias en los estilos de vida y oportunidades de ejercicio y deporte, por ejemplo, entre los distintos sexos.

Advierte sobre la importancia del índice de masa corporal, como algo ya manifiesto en las primeras edades, que suele agravarse con la edad y que exige una vigilancia especial en la dieta alimenticia en etapas tan precoces como los 4 o 5 años. Vale la pena insistir en este punto y repasar nuestro artículo sobre prevención de la obesidad: <http://downciclopedia.org/salud-y-biomedicina/alimentacion/771-prevencion-de-la-obesidad>.

BIBLIOGRAFÍA

- Affifi HH, Aglan MS, Zaki ME et al. Growth charts of Down syndrome in Efypt: A study of 434 children 0-36 monts of age. *Am J Med Genet Part A* 2012; 158A: 2647-2655.
- Al Husain M. Growth charts for children with Down's syndrome in Saudi Arabia: birth to 5 years. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 170-174.
- Cremers MJ, Van der Tweel I, Boersma B et al. Growth curves of Dutch children with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res*, 1996; 40: 412-420.
- Fernandes A, Mourato AP, Xavier MJ et al. Characterization of the somatic evolution of Portuguese children with trisomy 21: preliminary results. *Down syndrome Res Pract* 2001; 6: 134138.
- H Aburawi, Nagelkerke N; Deeb A et al. National growth charts for United Arab Emirates children with Down syndrome from birth to 15 years of age. *J Epidemiol*. 2014 Sep 6.
- Kimura J, Tachuibana K. Imaizumi K et al. Longitudinal growth and height velocity of Japanese children with Down's syndrome. *Acta Paediatr* 2003; 92: 1039-1042.
- Meguid NA, El-Kotoury AI, Abdel-Salam GM et al. et al. Growth charts of Egyptian children with Down syndrome (0-36 months). *East Mediterr Health J* 2004; 10: 106-115.
- Myrelid A, Gustafson J. Ollars B et al. Growth charts for Down's syndrome from birth to 18 years of age. *Arch Dis Child* 2002 87: 97-103.
- Palmer CG, Cronk C, Pueschel SM et al. Head circumference of children with Down syndrome (0-36 months). *Am J Med Genet* 1992; 42: 61-67.
- Pastor Durán X, Quintó Domenech I, Corretger MC et al. Tablas de crecimiento actualizadas de los niños españoles con síndrome de Down. *Rev Med Int Sindr Down* 2004; 8: 34-46.
- Pena Rivera AG; Velarde E; Caro Sabido E et al. The distribution of the indicator height for age of Mexican children and adolescents with Down syndrome according to different reference standards. *Nutr Hosp*. 2015 Jun 1;31(6):2472-8. doi: 10.3305/nh.2015.31.6.8815.
- Piro E, Pennino C, Cammarata M, et al. Growth charts of Down syndrome in Sicily: Evaluation of 382 children 0-14 years of age. *Am J Med Gen*, 1990; Suppl 766-70.
- Styles ME, Cole TJ, Dennis J, et al. New cross sectional stature, weight, and head circumference for Down's syndrome in the UK and The Republic of Ireland. *Arch Dis Child* 2002; 87: 104-108.
- Su X; Lau JT; Yu CM et al. Growth charts for Chinese Down syndrome children from birth to 14 years. *Arch Dis Child*. 2014 Jan 30. doi: 10.1136/archdischild-2013-304494.
- Toledo C, Alembik Y, Aguirre JA et al. Growth curves of children with Down syndrome. *Ann Genet* 1999; 42: 91-90.
- Tüysüz B, Gökner NT, Oztürk B. Growth charts of Turkish children with Down syndrome. *Am J Med Genet Part A* 2012; 158A: 2656-2664.
- Van Gameren-Oosterom HB, van Dommelen P, Oudesluis-Murphy AM et al. Healthy growth in children with Down syndrome. *PLoS ONE* 2012; 7:e31079.

