

CAUSAS DE LA DISFUNCIÓN COGNITIVA: LA NEUROGÉNESIS EN EL SÍNDROME DE DOWN

Prof. Jesús Flórez
Fundación Iberoamericana Down21
España

INTRODUCCIÓN

Los genes son el motor del desarrollo de los organismos; su conjunto conforma el instrumento que permite que un organismo se constituya y se organice como miembro de una determinada especie. Los genes actúan de forma estrictamente organizada, como un todo armónico. Cuando su estructura o su número se desorganizan por exceso o por defecto, aparece un desequilibrio en su acción que se traduce en trastornos objetivos manifestados en los órganos cuyo desarrollo y función tutelan. La triplicación del cromosoma 21 humano, que caracteriza al síndrome de Down, significa que los ~300 genes ubicados en dicho cromosoma poseen tres copias en lugar de dos. Actúan en exceso, se sobreexpresan y rompen el equilibrio del conjunto. En consecuencia, surge la perturbación en su organización que se manifestará en la aparición de problemas en el desarrollo de una serie de órganos y en el modo en que éstos se organizan y funcionan.

El órgano más constantemente alterado en el síndrome de Down es el cerebro. El daño, en primer lugar, va a afectar a su desarrollo desde las primeras fases de la vida; y en segundo lugar, va a persistir y condicionar su evolución a lo largo de la vida. Las consecuencias van a abarcar a las diversas funciones del cerebro: sensoriales, motóricas, cognitivas y conductuales. Pero lo harán con una enorme variabilidad en: a) el modo en que se expresen en cada individuo, y b) la intensidad de su expresión. Es decir, en una determinada persona con síndrome de Down puede haber predominio de la alteración cognitiva (discapacidad intelectual) sobre la sensorial; y dos personas con síndrome de Down pueden mostrar alteraciones cognitivas de intensidad muy diferente.

Junto a las alteraciones en el desarrollo del cerebro, aparecen a lo largo la edad adulta otras de carácter degenerativo que se manifiestan en forma de cambios neuropatológicos que recuerdan las lesiones de la enfermedad de Alzheimer, si bien sólo una parte de las personas con síndrome de Down desarrollará la demencia característica de esta enfermedad.

En el último decenio hemos sido testigos de avances fundamentales en el conocimiento de las alteraciones cerebrales en el síndrome de Down, tanto en lo que

conciene al desarrollo del cerebro en sus primeras etapas que tanto han de condicionar el aprendizaje y la cognición, como en lo que conciene a su evolución durante la adultez. Buena parte de estos avances se deben a la aparición de modelos animales (de ratón) del síndrome de Down, que han permitido analizar en profundidad las características más elementales, imposibles de evaluar en el ser humano. A ello se añade la multiplicación de estudios psicométricos y conductuales que intentan definir con mayor exactitud la naturaleza de la disfunción cognitiva y conductual. Por último, el empleo creciente de las modernas técnicas de neuroimagen en las personas con síndrome de Down permite identificar y asignar fallos concretos en las vías y procesamiento de la información.

La información que a continuación expongo actualiza de manera resumida las principales investigaciones neurobiológicas realizadas durante los últimos años en el síndrome de Down, especialmente en el campo de la formación del cerebro: la neurogénesis, la diferenciación neuronal, la formación de circuitos y redes neuronales, y la transmisión sináptica. Es decir, la problemática que ocurre más tempranamente durante el desarrollo del nuevo ser, causa y motivo de los problemas que después se habrán de observar. No abordaré los cambios degenerativos que aparecerán más adelante durante la vida adulta de la persona con síndrome de Down, relacionados con su envejecimiento y posible aparición de la enfermedad de Alzheimer.

PRINCIPALES ANOMALÍAS DE CARÁCTER COGNITIVO EN EL SÍNDROME DE DOWN

La discapacidad intelectual es el rasgo más sobresaliente del síndrome de Down, estando su coeficiente de inteligencia (CI) entre 30 y 70 con una media de 50. Los diversos dominios que conforman la cognición se encuentran afectados de forma diferente en cada individuo. En los niños y adultos con síndrome de Down algunos dominios (p. ej., el vocabulario y las habilidades adaptativas) se desarrollan a mayor velocidad que otros (p. ej., la memoria y la función ejecutiva). Sin embargo, la velocidad de aprendizaje en su conjunto es menor que en el resto de la población y como consecuencia, su coeficiente intelectual declina con la edad. Esto no quita para que otras formas de inteligencia (p. ej., la artística, la relacional) puedan estar bien desarrolladas. Las discapacidades cognitivas del síndrome de Down se manifiestan más claramente cuanto más demandante sea la tarea. Por ejemplo, los niños con síndrome de Down son comparativamente mejores en tareas visuoespaciales que en tareas de memoria operativa visual ya que éstas exigen mayores niveles de procesamiento. Pero conforme aumenten las exigencias de procesamiento, también mostrarán dificultades en la memoria operativa visuo-espacial.

El lenguaje, el aprendizaje y ciertas formas de memoria suelen estar afectados de manera significativa en el síndrome de Down. Aunque la conducta pre-lenguaje como es el balbuceo parece normal en los bebés, son bien conocidos los graves déficit en los aspectos fonológicos y sintácticos del habla que aparecen ya en la infancia temprana y tardía. Específicamente, la articulación, la fonología, la imitación vocal, la longitud

media de los enunciados y la sintaxis expresiva se encuentran por debajo de los niveles de los demás niños de su misma edad. También la memoria explícita verbal a corto plazo y la memoria operativa verbal se encuentran alteradas en los niños y contribuyen posiblemente a su déficit de lenguaje.

Los déficit en el aprendizaje de los niños implican tanto a la memoria a corto plazo como a la de largo plazo. Funcionan claramente peor que los demás niños en tareas de memoria explícita mientras que muestran una capacidad normal de aprendizaje en tareas que requieren un procesamiento de memoria implícita; esto indica que hay una disociación funcional entre la memoria implícita y la explícita, lo que concuerda con la diferencia que existe en los mecanismos de procesamiento de ambos tipos de memoria. De hecho, la memoria implícita está mantenida por procesos sustancialmente automáticos que exigen escasa atención, mientras que la explícita tiene que ver con el aprendizaje consciente intencional y requiere codificación de la información, estrategias de recuperación y alto grado de atención. De forma constante se ha demostrado que en el síndrome de Down existe pobre codificación de la información, alteraciones en su capacidad de recuperación o evocación, y déficit de atención, lo que explica el trastorno selectivo de la memoria explícita en bebés y en niños. E igualmente, se comprueba que las tareas que requieren un alto grado de procesamiento de la información exacerban los déficit de la memoria operativa verbal y desenmascaran las habilidades visuoespaciales defectuosas.

Las tareas cognitivas más defectuosas en el síndrome de Down son las que dependen del funcionamiento del hipocampo y la corteza prefrontal. Así, por ejemplo, la tarea del recuerdo diferido de un aprendizaje de lugar (memoria espacial a largo plazo); la memoria explícita verbal y no verbal a largo plazo; las dificultades en las habilidades para cambiar de juego o tarea, en el razonamiento no verbal, en la atención y memoria verbal a corto plazo: todas ellas son tareas relacionadas, o bien con el hipocampo, o bien con el sistema de control ejecutivo que depende básicamente de la corteza prefrontal.

El trastorno cognitivo en el síndrome de Down está muy estrictamente relacionado con el grado o intensidad de control requerido. De manera que tareas relativamente bien conservadas cuando exigen un control bajo, o cuando los componentes visual y espacial son probados de manera diferente, se ven mucho más alteradas cuando aumenta la carga de memoria o cuando se combinan demandas visual y espacial de manera simultánea.

CORRELACIONES NEUROANATÓMICAS EN EL TRASTORNO COGNITIVO EN EL SÍNDROME DE DOWN

El cerebro y sus regiones

Varios estudios se han concentrado en esclarecer las correlaciones neuroanatómicas que explican el trastorno cognitivo propio del síndrome de Down. Son muchos los

datos que demuestran que el volumen del cerebro del adulto con síndrome de Down está reducido en más de un 20% como media, incluso cuando se corrige esta medida en función del menor tamaño corporal propio del síndrome. Estas diferencias aparecen ya durante la gestación y aumentan en la vida postnatal. De hecho, los datos ecográficos y el análisis de los órganos en autopsia han revelado que la reducción del tamaño cerebral aparece ya incluso en los fetos con síndrome de Down de 4-5 meses y avanza durante los tres últimos meses de la gestación. De forma constante, los estudios neurorradiológicos con imágenes de resonancia magnética (MRI) han demostrado que una reducción del 17% del volumen cerebral persiste postnatalmente en las personas con síndrome de Down de 10-20 años.

Se han descrito también alteraciones morfológicas en regiones cerebrales concretas de las personas con síndrome de Down a diversas edades. Diversos autores describieron la disminución de los tamaños del lóbulo frontal, tronco cerebral y cerebelo en muestras de autopsia de cerebros de niños con síndrome de Down. Los estudios de MRI también demostraron una reducción selectiva del hipocampo y del lóbulo temporal en niños y jóvenes con síndrome de Down. Los hallazgos neurorradiológicos y neuropatológicos en cerebros de adultos con síndrome de Down certificaron aún más el menor volumen de varias áreas, como son el hipocampo, las cortezas entorrina, frontal, prefrontal y temporal, la amígdala, el cerebelo y algunos núcleos del tronco cerebral (p. ej., el locus coeruleus) y cuerpos mamilares del hipotálamo. Se ha sugerido que estas anomalías morfológicas se originan por causa de una generación reducida de nuevas neuronas durante el desarrollo, a lo que se suma la posterior atrofia durante la vida adulta. Ciertamente, el número de neuronas en el hipocampo, giro hipocámpico y neocórtex está reducido en los fetos con síndrome de Down y en la corteza de los niños con síndrome de Down (Wisniewski, 1990). Además, durante el envejecimiento, la atrofia del cerebro se superpone sobre las anomalías preexistentes del desarrollo, pero no entramos a describir el cerebro en el envejecimiento.

Alteraciones en la neurogénesis temprana

El hecho de que aparezcan tempranamente anomalías neuroanatómicas apunta a una alteración del neurodesarrollo como determinante principal de la discapacidad intelectual en el síndrome de Down. Se ha propuesto que la presencia aberrante de copias de un cromosoma podría alterar la duración del ciclo celular mitótico durante el desarrollo. En consecuencia, se ha propuesto la hipótesis de que, en el síndrome de Down, la copia extra del cromosoma 21 afecta el ciclo celular de las células precursoras de las neuronas durante el desarrollo. Ciertamente, la proliferación neurogénica de células se encuentra alterada ya en fetos con síndrome de Down de 17-21 semanas de gestación, como se demuestra por la reducción significativa en el número de células en división en el giro dentado (GD: -65%) y matriz germinal ventricular (-32%). El análisis de las proteínas expresadas a lo largo de varias etapas del ciclo celular reveló que la fase G₂ se encuentra prolongada en el síndrome de Down, lo que posiblemente explique la reducción en la velocidad de proliferación que aparece durante el

desarrollo. Posteriores estudios demostraron además que también se encuentra disminuido el número de neuronas diferenciadas en el cerebro en desarrollo con síndrome de Down, mientras que no se afectan prácticamente los astrocitos. Los estudios *in vitro* también han indicado la existencia de neurogénesis imperfecta en el síndrome de Down, demostrando que los precursores neuronales aislados de cerebros fetales con síndrome de Down y cultivados como neuroesferas originan menores números de neuronas cuando se diferencian. Por último, se ha observado un aumento de la apoptosis en el hipocampo de fetos con síndrome de Down, lo que indica que hay una concurrencia en la hipocelularidad de los cerebros en el síndrome de Down: tanto por parte de la muerte celular programada como de la neurogénesis.

Alteraciones en compartimentos neuronales: dendritas, espinas, sinapsis

A nivel celular, los mecanismos degenerativos y los mecanismos del neurodesarrollo se conjugan para alterar los compartimentos neuronales, como son las *dendritas*. Las dendritas representan las principales estructuras receptoras de las neuronas y las *espinas* dendríticas acogen la mayoría de las *sinapsis* neuronales. El desarrollo anormal de las estructuras dendríticas es una marca clave de muchas formas de discapacidad intelectual incluido el síndrome de Down. De hecho, la longitud y las ramificaciones de las dendritas y la densidad de espinas se encuentran reducidas en el hipocampo y en la corteza cerebral del síndrome de Down. Estas anomalías dendríticas se van adquiriendo progresivamente durante el desarrollo. Ciertamente, la ramificación dendrítica normal e incluso aumentada en fetos y recién nacidos contrasta con imágenes de cambios degenerativos observados en niños mayores con síndrome de Down. De hecho, la morfología neuronal y la densidad de espinas son comparables en la corteza visual del síndrome de Down y de fetos euploides. La arborización dendrítica de las neuronas piramidales de la capa III en la corteza prefrontal es también similar entre fetos y bebés con síndrome de Down y euploides hasta los 2,5 meses de edad. En cambio, la ramificación y la longitud total de dendritas apicales y basales están por encima de lo normal en la corteza visual de niños con síndrome de Down de 4-6 meses, pero caen de manera constante por debajo de los niveles normales en los niños mayores de 2 años. Igualmente se ha descrito descenso del contaje de espinas y de la longitud de dendritas basales en neuronas corticales visuales de recién nacidos y bebés mayores de 4 meses. Además, se han observado anomalías morfológicas de espinas dendríticas en la corteza motora de un niño de 19 meses con síndrome de Down, en el que las neuronas piramidales poseían espinas inusualmente largas entremezcladas con espinas muy cortas. La atrofia dendrítica que se ve en la niñez progresa durante la adultez, en donde se aprecia marcada reducción de la ramificación y longitud de las dendritas y de la densidad de espinas de los adultos mayores. Por supuesto, en los sujetos normales la arborización dendrítica cortical y el número de espinas se eleva desde el nacimiento hasta los 15 años de edad y a partir de los 20 comienza a disminuir lentamente. En cambio, la arborización dendrítica y las espinas aumentan sólo pobremente en los niños con síndrome de Down y rápidamente degeneran en los adultos.

A la vista del papel de las espinas dendríticas como estructuras esenciales para la conectividad y plasticidad de los circuitos, resulta lógico postular que las alteraciones en estos microcompartimentos neuronales puedan impactar sobre la actividad de las redes neuronales. En consecuencia, se han hallado alteraciones neuroquímicas de varios sistemas neuronales identificados por su transmisor en el cerebro del síndrome de Down. Además de los déficit en los sistemas colinérgicos (observados especialmente durante las etapas neurodegenerativas del envejecimiento del cerebro), se han hallado niveles reducidos de neurotransmisores importantes para el desarrollo cerebral como es el caso del ácido γ -aminobutírico (GABA, el principal neurotransmisor excitador durante la vida embrionaria), la taurina, la serotonina y la dopamina. También se ha encontrado en diversas áreas del cerebro de adultos con síndrome de Down reducción en los niveles de neurotransmisores excitadores, monoaminas, histamina y 5-hidroxitriptamina, así como disminución en la actividad de la enzima sintetizadora de histamina, la histidin descarboxilasa, lo que sugiere la existencia de profundas alteraciones en la actividad de las redes neuronales en el síndrome de Down.

En conjunto, datos convincentes indican que, en la mayoría de los casos, las alteraciones neuroanatómicas y neuroquímicas asociadas al síndrome de Down pueden remontarse a las etapas tempranas del desarrollo, y progresan después gradualmente durante el envejecimiento. Sin embargo, sigue sin comprenderse bien la relación que pueda existir entre estas modificaciones y los trastornos cognitivos en el síndrome de Down. Un paso adelante para conseguir penetrar en este punto crucial ha venido de la mano de la reciente creación de **modelos de ratón trisómico**: Ts16, Ts65Dn, Ts1Cje, Ts2Cje, Ms1Ts65, Ts1Rhr, Tc1. Ellos son el instrumento para investigar los mecanismos patológicos que subyacen el síndrome de Down, así como para probar posibles abordajes terapéuticos.

De hecho, los datos de que disponemos en la actualidad sobre los defectos hallados en las funciones cognitivas y en las alteraciones neuroanatómicas en diferentes modelos de ratón para el síndrome de Down muestran un alto grado de correlación con los hallazgos en las personas con síndrome de Down. Lo que confirma la utilidad de los modelos para clarificar los mecanismos patológicos del síndrome humano.

Problemas sinápticos y trastorno cognitivo en el síndrome de Down

Como ya se ha indicado previamente, los defectos en las funciones relacionadas con el hipocampo están en la base de varias de las dificultades cognitivas en las personas con síndrome de Down y en los modelos murinos de síndrome de Down. El sistema hipocámpico es fundamental para el aprendizaje y la memoria y es el sitio en el que se establecen las diferentes formas de plasticidad sináptica a largo plazo, las cuales son cruciales para la formación de la memoria, su consolidación, su almacenamiento, su recuperación y su reconsolidación. En este contexto, las alteraciones morfológicas que se han encontrado en las espinas dendríticas del hipocampo de modelos animales indican que puedan existir posibles modificaciones en las propiedades fisiológicas de

las sinapsis. Efectivamente, existen defectos en la plasticidad sináptica en el hipocampo de modelos murinos del síndrome de Down. Se ha observado disminución de la potenciación a largo plazo (LTP) y aumento de la depresión a largo plazo (LTD) en la región CA1, medidas en secciones de hipocampo obtenidas de ratones Ts65Dn. Estas alteraciones surgen como consecuencia de modificaciones en los mecanismos de inducción y mantenimiento de la LTP, y ocurre tanto en ratones Ts65Dn jóvenes (2 meses) como viejos (9 meses). Además, se ha descrito un marcado fallo en la inducción de LTP en el giro dentado de ratones Ts65Dn y Ts1Cje. Vale la pena advertir que las alteraciones de la plasticidad sináptica en las diversas regiones del hipocampo se ven influidas de manera diferente por el contenido génico de los genes triplicados. Esto se ha demostrado por los resultados variables que se observan según el modelo de ratón (en definitiva, según la carga de genes triplicados que el modelo contenga).

Se ha atribuido este fallo en la inducción de LTP a una menor activación de los receptores glutamato NMDA. Lo más interesante es que este fallo de la LTP en el giro dentado y en la región CA1 del hipocampo trisómico puede ser corregido mediante la aplicación de un antagonista del receptor GABA_A, la picrotoxina, lo que sugiere que el exceso de acción inhibitoria GABAérgica restringe la activación sináptica mediada por los receptores NMDA y eso es lo que provoca el fallo de la LTP. En consecuencia, se ha propuesto que la alteración de la plasticidad sináptica del hipocampo en los ratones modelo de síndrome de Down proviene del desequilibrio entre la neurotransmisión excitadora glutamato e inhibitoria GABA.

En conclusión, los resultados coherentes y constantes indican que las anomalías morfológicas y funcionales de las sinapsis excitadoras e inhibitorias alteran profundamente la plasticidad sináptica del hipocampo y la conectividad de las redes neuronales, lo que probablemente conduce a la alteración cognitiva que se aprecia en los ratones trisómicos que son modelo del síndrome de Down. Debido a la temprana aparición en la vida, se piensa de manera generalizada que estas alteraciones pueden ser originadas a partir de las anomalías de los procesos propios del neurodesarrollo fundamental, como es la neurogénesis. Esto se analiza en la sección siguiente.

Anomalías de la neurogénesis y del neurodesarrollo en modelos animales del síndrome de Down

Los datos que se van obteniendo indican que el trastorno de la proliferación celular durante el desarrollo es el principal determinante de la reducción del volumen cerebral y de la discapacidad intelectual en el síndrome de Down. Esta hipótesis surgió inicialmente a partir de las observaciones que mostraron la reducción del tamaño del telencéfalo y el retraso en la expansión de la capa cortical en los ratones Ts16. También se han hallado defectos en la neurogénesis cortical de los ratones Ts65Dn, en donde la reducción de la proliferación de los precursores neuronales provoca la hipocelularidad neonatal del cortex y el retraso en la sinaptogénesis. Similares

trastornos de la neurogénesis cortical embrionaria se han observado también en los ratones Ts2Cje y Ts1Cje.

La neurogénesis de las neuronas hipocámpicas se encuentra igualmente alterada en los ratones trisómicos tanto durante el desarrollo embrionario como durante la vida adulta. Durante la neurogénesis embrionaria, el ciclo celular de los precursores neuronales de la región CA3 está significativamente prolongado en los ratones Ts65Dn, lo que termina por provocar un retraso en la neurogénesis. El número de neuronas granulares del giro dentado se encuentra reducido en los ratones Ts65Dn durante la vida postnatal. Se aprecia un marcado descenso de células mitóticas en las crías de ratones Ts65Dn de 6 días de edad, sin cambios en el índice de mitosis, comparadas con crías normales. La proliferación de células precursoras se encuentra globalmente alterada en todas las regiones del giro dentado en crías Ts65Dn de dos días de edad. Sin embargo, esta alteración queda estrictamente localizada en el área neurogénica del hilio, incluida la capa proliferativa subgranular. Además, y de forma semejante a lo que se observa en los fetos con síndrome de Down, las células en proliferación del giro dentado en los recién nacidos Ts65Dn muestran una fase G₂ prolongada y una fase M prolongada del ciclo celular. El análisis de células marcadas con BrdU, con marcadores específicos de fenotipo reveló que el número de células supervivientes con fenotipo neuronal se encontraba reducido en un 15% en los ratones Ts65Dn, mientras que el número de células supervivientes con fenotipo de astrocitos era similar en los ratones Ts65Dn y en los controles, lo que indica que las alteraciones en la proliferación de precursores neuronales son selectivas.

La neurogénesis continúa a lo largo de la adultez en dos “nichos” del cerebro: el giro dentado y la zona subventricular de los ventrículos laterales. Pues bien, los datos que van apareciendo indican que la neurogénesis del adulto se encuentra también alterada en los ratones trisómicos. De hecho, recientemente se ha demostrado la alteración de la proliferación de precursores neuronales en la ZSV del ratón adulto Ts65Dn, Ts1Cje y Ts2Cje. La proliferación del precursor neuronal en el giro dentado también se encuentra alterada a los 3-5 meses en los ratones Ts65Dn (fig. 1), Ts1Cje y Ts2Cje. De todo ello se deduce que la hipocelularidad del giro dentado se debe principalmente a un defecto en la proliferación del precursor neuronal durante la neurogénesis neonatal y adulta, y que probablemente se debe a alteraciones específicas del ciclo celular.

También en el cerebelo la neurogénesis se encuentra afectada por la trisomía, como podría deducirse de la disminución del tamaño del cerebelo en las personas con síndrome de Down y sus correspondientes modelos animales. Las células granulares conforman la población neuronal más numerosa del cerebelo y en los roedores derivan de la neurogénesis postnatal. El cerebelo del ratón Ts65Dn tiene un tamaño normal en el nacimiento, pero posteriormente se empequeñece cuando se compara con el de sus hermanos normales de la misma camada. Esto ha sido atribuido a una disminución en la respuesta de los precursores de las neuronas granulares al principal factor mitogénico del cerebelo, el ‘sonic hedgehog’ (Shh), y consiguientemente a una

reducción en el índice de mitosis de las células progenitoras durante las fases tempranas de la neurogénesis.

Se ha caracterizado de forma completa el déficit proliferativo en el cerebelo del ratón Ts65Dn mediante análisis de las células proliferantes tras marcaje con BrdU durante la fase de máxima neurogénesis (es decir, día 2 postnatal). Se apreció una reducción de hasta un 40 % en los precursores proliferantes en la zona germinativa de la capa granular externa en las crías Ts65Dn, y la duración del ciclo celular aumentó a casi el doble, siendo la G₁ y la G₂ las fases más afectadas. Además, el número de células picnóticas aumentó ligeramente en la capa granular externa, lo que indica que los mecanismos de muerte celular contribuyeron también a la hipocelularidad. El examen de los cerebelos de ratones de 1 mes de edad a los que se inyectó BrdU en el día 2 postnatal reveló que la mayoría de los precursores se diferencian en neuronas granulares de la capa granular interna, y que su número disminuye considerablemente en los ratones Ts65Dn en comparación con sus hermanos normales, mientras que no hay cambios en el número de astrocitos. Si se considera que las neuronas granulares y los astrocitos del cerebelo derivan de dos poblaciones distintas de precursores, estos resultados sugieren que, al menos en la ventana de tiempo considerada, es la proliferación de los precursores de neuronas granulares la que se ve afectada de forma selectiva en el ratón Ts65Dn.

Nuevos datos sugieren que el defecto en la proliferación puede afectar a cualquier célula trisómica y puede representar la principal causa de la disminución de la talla corporal, los defectos del desarrollo y el envejecimiento prematuro en las personas con síndrome de Down. El reciente análisis de los progenitores de la cresta neural que dan origen a la mandíbula de los ratones Ts65Dn reveló que la proliferación y respuesta al factor mitógeno Shh se encuentra también alterada en estas células. Además, se ha demostrado recientemente que, al igual que ocurre con los fibroblastos en el síndrome de Down, los fibroblastos de la piel de los ratones Ts65Dn recién nacidos tiene menor potencia proliferativa y muestran un envejecimiento prematuro cuando están cultivados *in vitro*.

En resumen, los resultados de que disponemos apuntan a que la neurogénesis deficiente de las células precursoras en el cerebro y las alteraciones en la especificación de su destino y de su diferenciación son determinantes clave en el fenotipo síndrome de Down en los seres humanos y en los modelos murinos relacionados, conducen hacia la hipocelularidad neuronal y, consiguientemente, a alteraciones de la sinaptogénesis, la conectividad y la plasticidad sináptica.

CONCLUSIONES

Existe una reducción en el número de neuronas en la corteza, hipocampo y cerebelo del cerebro de las personas con síndrome de Down, que se acompaña de una alteración en la función neuronal. Esta hipocelularidad cerebral se adquiere ya en las etapas tempranas del desarrollo, como consecuencia de las alteraciones en los procesos de proliferación y diferenciación neuronal, y se acompaña de una alteración en el desarrollo cognitivo, que es la base de la discapacidad intelectual. A lo largo de la adolescencia y la adultez se aprecian más deterioros de las capacidades cognitivas, que posiblemente se deban a mecanismos degenerativos que se superponen a los anteriores. Se aprecian también anomalías morfológicas que afectan al compartimiento dendrítico, las cuales tienen su correlato en los déficits funcionales electrofisiológicos y en las alteraciones del aprendizaje y la memoria. Todo ello apunta a la existencia de defectos en la conectividad de las redes neuronales y a fallos en la comunicación interneuronal como determinantes primarios de la discapacidad intelectual en el síndrome de Down.