

CARACTERIZACIÓN GENÉTICA DEL SÍNDROME DE DOWN

Santiago Ferrer Marqués

INCIDENCIA

CONCEPCIONES: 1/200, pero 70-75% eliminados espontáneamente por aborto.

FRECUENCIA DE NACIMIENTOS: entre 1/700 y 1/1000

INCIDENCIA			
CONCEPCIONES		1/200	
FRECUENCIA		1/700 a 1/1000	
País	Frecuencia media	Máxima	Mínima
EE.UU.	1/2000	1400-3000	1400-3000
Francia	1/1500	1250-2000	1250-2000
Reino Unido	1/750	700-880	700-880
Italia	1/290	280-300	280-300
Países Bajos	1/130	100-150	100-150
Países nórdicos	1/40	20-65	20-65

PREVALENCIA 0,6 a 1,2 POR 1000

- Edad madre:

Relación Edad madre-frecuencia (datos de diversos estudios)		
Edad madre	Frecuencia media	Máxima y mínima
Menos de 20	1 / 2000	1400-3000
20 a 30	1 / 1500	1250-2000
30 a 35	1 / 750	700-880
35 a 40	1 / 290	280-300
40 a 45	1 / 130	100-150
Más de 45	1 / 40	20-65

- Países desarrollados (1/1000) - España (1/700), pero explicación por a) mayor % madres mayores de 35, y b) menor índice abortos (datos 1976-1989)
- No diferencias significativas entre CCAA, aunque Baleares, Aragón y Valencia menos, y Murcia, Navarra y Asturias más (explicación en sist. sanitario, muestreo, aspectos éticos y religiosos, etc.)
- Existe aumento sin explicar en la franja 21-34 años, en los últimos años.
- Todas las razas



PREVALENCIA

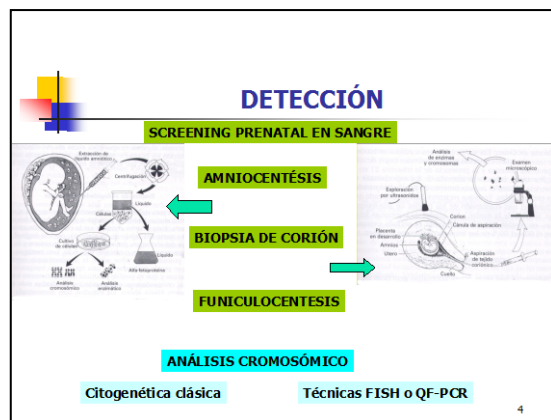
- 0,9 a 1,2 por 1000 (España 40000 y CV 4000) pero esto distinto a censo de SD por mayor mortalidad, menor longevidad y factores históricos
- 1/3 de discapacitados intelectuales
- 600 SD cada año en España

DETECCIÓN

- Siempre problema moral

1. Screening prenatal en sangre

- menores de 35
- 15-20 semanas
- determina unos valores bioquímicos que, en relación a otros factores da una probabilidad de anormalidad cromosómica
- si da (+) se pasa a siguientes



2. Amniocentésis

- extracción líquido amniótico mediante punción abdominal
- 14-16 semanas

3. Biopsia corial (o de corión)

- análisis muestra placenta mediante punción abdominal o a través cuello uterino
- 9-12 semanas

4. Funiculocentesis

- obtención de sangre fetal mediante punción del cordón umbilical
- 18-20 semanas



5. Posteriormente análisis cromosómico:

- por citogenética clásica: estudio morfológico todos cromosomas, pero varios días de cultivo.
- Por técnicas FISH o QF-PCR: detectan alteraciones numéricas en pocas horas.

TRISOMIA 21

CONCEPTOS BÁSICOS

- Causa genética-Causa hereditaria
- Genoma humano: DNA/Bases púricas y pirimidínicas (A-T, G-C) (Más cerca de 40000 genes que de 100000)(10B cel.)
- Genotipo y fenotipo
- Genes y Cromosomas
- Número haploide y diploide
- Cariotipo humano normal
- Mitosis y meiosis
- División celular normal

GENÉTICA: CONCEPTOS BÁSICOS

- Causa Genética Causa Hereditaria
- Genoma Humano / ADN
- Genotipo y Fenotipo
- Genes y Cromosomas
- Nº haploide y diploide

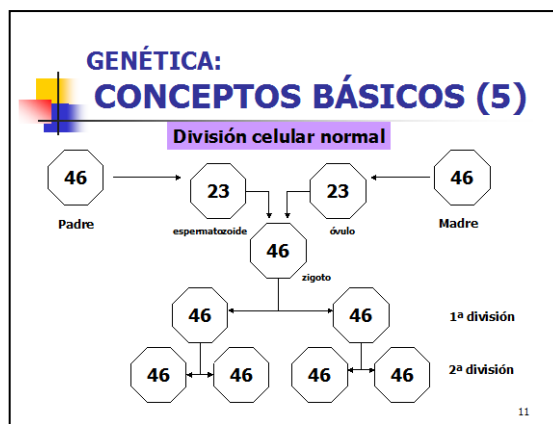
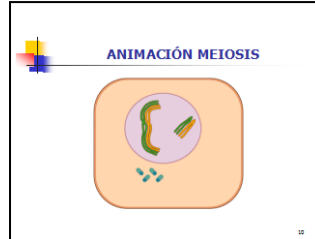
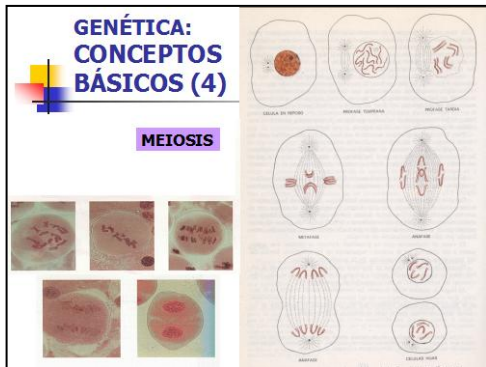
GENÉTICA: CONCEPTOS BÁSICOS (2)

Cariotipo Humano Normal

GENÉTICA: CONCEPTOS BÁSICOS (3)

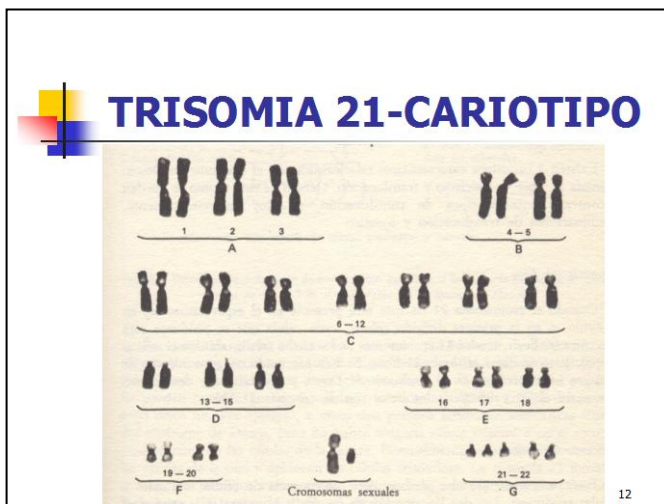
MITOSIS

ANIMACIÓN MITOSIS



TRISOMIA

- Mayoría letales excepto 13(S de Patau), 18 (S de Edward), X y 21.
- Cariotipo T21



CLASIFICACIÓN CITOGÉNÉTICA DEL SÍNDROME DE DOWN

Nombre	Cariotipo
A. Trisomía completa	Región o armazón de intercambio 47, +21
B. Trisomía parcial	47, + dos cromosomas con translocación
	47, + dos cromosomas 21
	47, + un cromosoma con translocación
C. Mosaicos	47, + 21p Translocación recíproca Duplicación de las bridas largas Isocromosoma de bridas largas

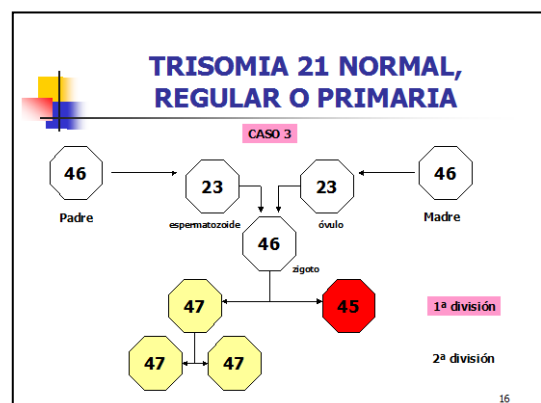
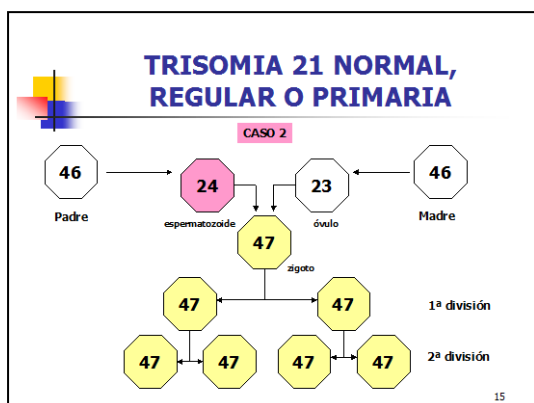
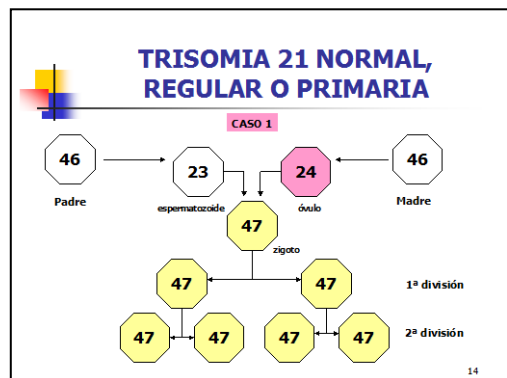
11

CLASIFICACIÓN CITOGENÉTICA DEL SD

Clasificación Citogenética del Síndrome de Down			
Nombre		Cariotipo	
A. Trisomía completa	Regular o primaria	47, +21	
	De intercambio	47, + dos cromosomas con translocación	
B. Trisomía parcial	Con 47 cromosomas	Secundaria	47, + Isocromosoma 21
		Terciaria	47, + un cromosoma con translocación
		Delección en el 21 en exceso	47, + 21q-
	Con 46 cromosomas	Translocación robertsoniana	
		Duplicación de los brazos largos	
Isocromosoma de brazos largos			
C. Mosaicos			

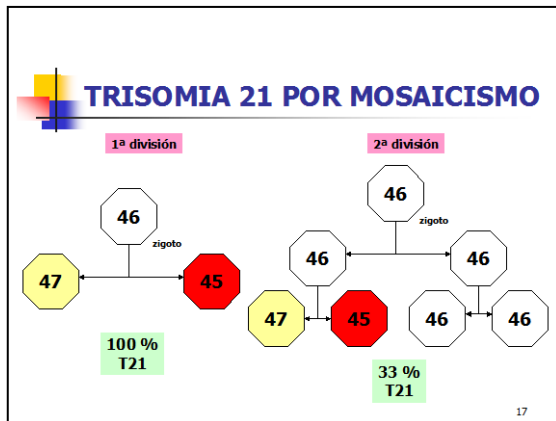
TRISOMIA 21 NORMAL, REGULAR O PRIMARIA

- 95% de los casos
- mutación esporádica
- error en óvulo (80%), espermatozoide (20%) o en 1ª división celular
- 100% células con T21
- riesgo 2º hijo = que en el 1º



TRISOMIA 21 POR MOSAICISMO

- 4-5 % casos
- posible herencia
- error en n división por no disyunción
- existirán células 45 (monosomía 21, inviable), 46 y 47



% células T21 según la división celular						
1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª
1 a 2	2 a 4	4 a 8	8 a 16	16 a 32	32 a 64	64 a 128
100%	33%	14%	7%	3%	2%	1%

- riesgo 2º hijo pequeño (salvo por herencia)

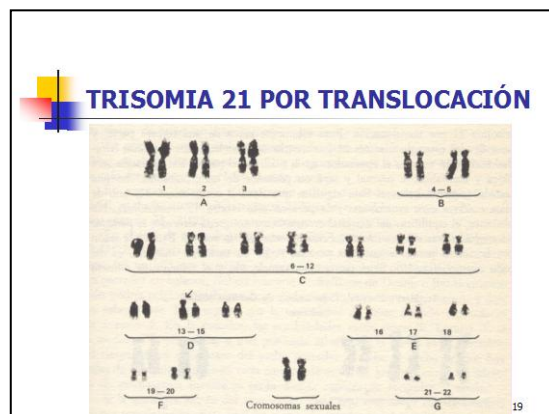
TRISOMIA 21 POR MOSAICISMO (2)

% células T21 según la división celular

1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª
1 a 2	2 a 4	4 a 8	8 a 16	16 a 32	32 a 64	64 a 128
100%	33%	14%	7%	3%	2%	1%

TRISOMIA 21 POR TRANSLOCACIÓN

- 1-2 % casos
- 1 brazo del C21 se une con otro cromosoma (normalmente 13-14-15 O 21-22)
- 2/3 error en óvulo, espermatozoide o 1ª división, y 1/3 padres portadores en balance
- Riesgo 2ª hijo alto (hasta 100% en translocación 21-21)
- Ejemplo para translocación 14-21:



si madre
portadora: 1/3 SD
translocación

1/3 portadores en
balance

1/3 normales

si padre
portador: 0,2 % riesgo
SD

TRISOMIA 21 POR TRANSLOCACIÓN
T21-14 por PORTADOR en BALANCE

PORTADOR		14, 21, (14-21)			
NORMAL		14 21	14 (1421)	21 (1421)	(1421)
14,14 21,21	14 21	14 14 21 21	14 14 21 (1421)	14 21 21 (1421)	14 21 (1421)
		NORMAL	+	T21	PORTADOR

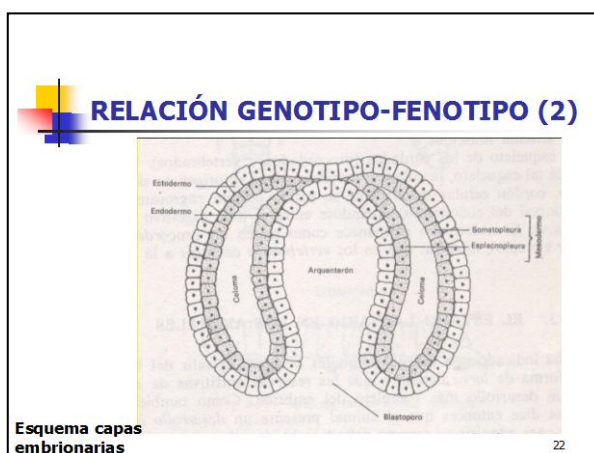
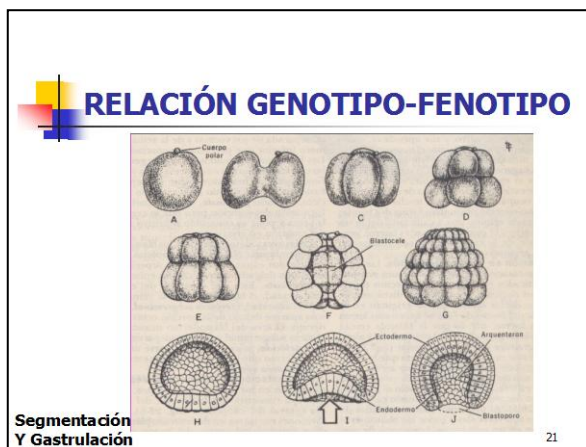
20

RELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO

- Dificultad determinar fenotipo en T21 regular, y más en mosaicismo, pues unas células 46 y otras 47.

- Dependerá de qué línea de desarrollo celular esté afectada

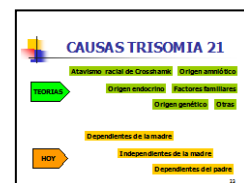
- Desarrollo embrionario
 . (Huevo o cigoto) segmentación (Blástula)
 gastrulación-formación 3 hojas embrionarias (Gástrula) organogénesis
 . Ectodermo: piel y SNC
 . Endodermo: tubo digestivo



- . Mesodermo: tejido conjuntivo, aparato circulatorio, excretor, musculos y esqueleto
- Algunos estudios afirman que a más características externas mayor CI
- En cerebro y SN en general, más complicado por varias líneas implicadas
- Aún así, cuanto mosaicismo más leve más probabilidades de afectación cerebral menor
- Algunos estudios (Fishler 1972) 1ºmosaico 2ºtranslocación y 3º T21
- Cuilleret: mosaicos más probabilidades pero mas prob.caracteriales
- Fishler y Koch (1991) n mos=30 y n T21=30 media edad 9' 5 años
T21 M=53,7 max=75 min=18 (5 con CI mayor de 70)
Mos M=66,5 max=92 min=43 (11 con CI mayor de 70)
- Sin embargo no coincide CI con % de células trisómicas.

CAUSAS DE LA T21

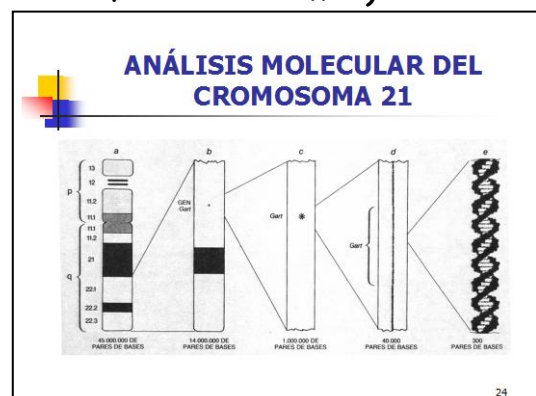
- Patología distinto de etiología
- Teorías:
 1. Atavismo racial de Crosshamk (1912): regresión a raza primitiva (mongólica): NO por que no existen razas anteriores a otras.
 2. Origen amniótico (presión): NO por gemelos
 3. Origen endocrino (glándulas con debilidad orgánica y funcional): NO porque confunde rasgo con causa.



- 4. Factores familiares: edad madre (real pero no explica)
 - 5. Origen genético: SI
 - 6. Otras: cerebropatías, alcoholismo padre, sífilis, tuberculosis...
- HOY:
1. Causas dependientes de la madre (60%): deterioro ovocito
 2. Causas independientes de la madre
 - 2.1. No disyunción secundaria (mosaicismo por herencia)
 - 2.2. Translocación por herencia
 - 2.3. Genes que produce la no disyunción
 - 2.4. Influencias ambientales: infecciones, radiación, stress madre, alto contenido flúor en agua, virus, factores inmunobiológicos...
 3. Otras: - hipovitaminosis
 - causas paternas (portador en mosaico o translocación)(Edad padre 40-50=% un poco mayor=

EL CROMOSOMA 21

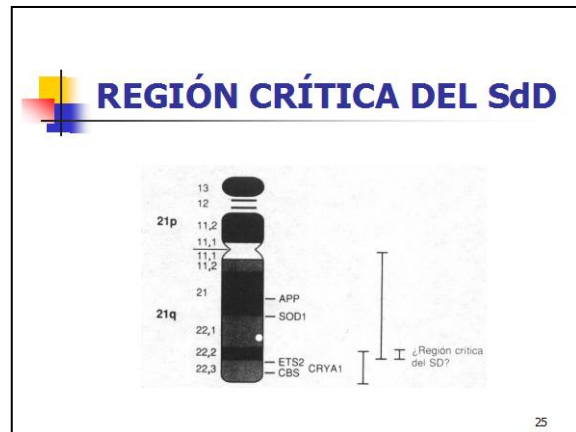
- Pequeño, pero tiene 33'5 M de pares de bases en su brazo largo y 285000 en el corto
- Pero expresión de un gen a veces no es proporcional al número de copias (Ej.: gen proteína PPA 4 veces más y no 1,5 o gen receptores del interferon alfa 7 veces más)
- Además muchos genes policromosómicos (concierto)
- Importancia Biología Molecular en estudio SD . Año 2000 secuenciación C21 (tras el C22)



. 250 genes (menos de los 500 a 1000 esperados): esta baja densidad puede explicar su mayor viabilidad comparado con otras trisomías.

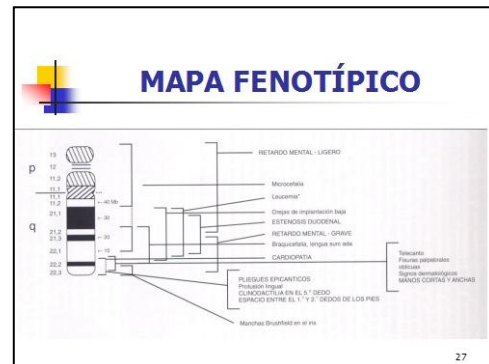
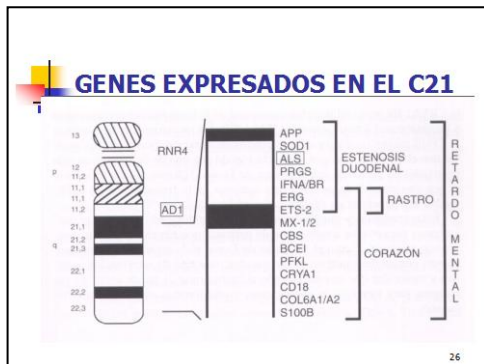
. listado completo en www.down21.org/salud/genetica/genes_list.htm

. Mediante estudio del material genético aislado en YACs (cromosomas artificiales de levadura): región responsable del SD (unos 15M de pares de bases localizados entre las bandas q22.2 y q22.3



. Mediante YACs también posibilidad mapa fenotípico y otros

. Estudios con modelos animales: orangután y ratones trisómicos (T21 humano similar a T16 ratón), transgénicos y transcromosómicos



HIJOS DE PERSONAS CON SÍNDROME DE DOWN

- Hombres estériles (incluso 40% no producción semen)(1 caso)
- Mujeres: aprox. 50% SD y 50% normales
- BOVICELLI 1982: estudio a 34 SD embarazadas: 10 SD, 6 con deformaciones, 3 abortos y 15 normales.