



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD

“GENÓMICA DEL SÍNDROME DE DOWN”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
GENÉTICA MÉDICA

PRESENTA:

SINHUÉ DÍAZ CUÉLLAR

TUTOR DE TESIS:

Dra. Emiy Yokoyama Rebollar

CO-TUTOR DE TESIS:

Dra. Victoria Del Castillo Ruiz

Ciudad de México, 2016





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

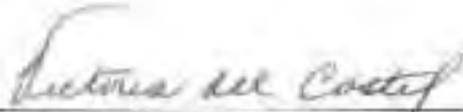
GENÓMICA DEL SÍNDROME DE DOWN



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. VICTORIA DEL CASTILLO RUIZ
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE GENÉTICA MÉDICA
CO-TUTOR DE TESIS



DRA. EMIY YOKOYAMA REBOLLAR
TUTOR DE TESIS

*Mamá, Papá, Zabdi, Bruno, Chenchita, todos mis logros son por
ustedes para ustedes.*

A mis tutoras: Dra. del Castillo, Emiy. Gracias por creer en mí, por sus enseñanzas y su apoyo. Son un ejemplo a seguir.

A mis maestros: Dra. Lieberman, Dra. González, Dr. Camilo, he aprendido mucho de ustedes, para ser mejor persona y mejor médico. A todos en los laboratorios, gracias por su empeño, siempre me sentí honrado de aprender de personas tan capaces y brillantes.

A mis amigos... mis hermanos: Paulina, Dimelza, Lorena, Denisse, Alan, son excelentes amigos y compañeros, fue increíble compartir esta experiencia con ustedes.

Luisa y David, fue todo un privilegio aprender con ustedes, el esfuerzo de estos años fue por tenerlos a mi lado, los quiero y los admiro.

ÍNDICE

RESUMEN ESTRUCTURADO.....	5
ANTECEDENTES.....	7
MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME DE DOWN Y SU ASOCIACIÓN CON LA GENÓMICA.....	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
JUSTIFICACIÓN.....	13
OBJETIVOS.....	14
MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
RESULTADOS.....	16
RESUMEN DE RESULTADOS.....	22
DISCUSIÓN.....	26
CONCLUSIONES.....	28
BIBLIOGRAFÍA.....	30

RESUMEN ESTRUCTURADO

ANTECEDENTES. El síndrome de Down es la cromosomopatía más común en el ser humano con una frecuencia de 1 en 650 recién nacidos vivos. Las manifestaciones clínicas son muy variables y dependen en gran parte, de la presencia de diversos factores genéticos como mosaicismo, cambios variables en el número de copias o variantes de un solo nucleótido. La identificación de estas variantes se ha convertido en un tema central de investigación, ya que es esencial para la comprensión de los mecanismos moleculares subyacentes en esta enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. La morbilidad en los pacientes con síndrome de Down implica una alta demanda en los servicios de salud. La necesidad de servicios médicos son 12 a 13 veces mayores en comparación con la población general durante los primeros cuatro años de vida, especialmente los pacientes con cardiopatía congénita, que tienen la más alta mortalidad. El SD cobra mucha relevancia por su frecuencia y su impacto en la demanda de los servicios de salud.

JUSTIFICACIÓN. Los pacientes con SD representan un problema de salud pública por sus altas tasas de incidencia, prevalencia, morbilidad y mortalidad, las cuales condicionan altos costos de atención. Contar con profesionales de la salud familiarizados con los aspectos genómicos del SD contribuye a conocer mejor la fisiopatología y brindar una adecuada atención a estos pacientes.

OBJETIVO GENERAL. Realizar una revisión de la literatura para recopilar información actualizada respecto al síndrome de Down, enfocándose en la correlación entre genes en triple dosis y las características clínicas, para redactar ordenada y estructuradamente una revisión de la bibliografía.

OBJETIVO ESPECÍFICO.

- Recopilar información actualizada respecto a los genes implicados en el fenotipo de los pacientes con SD, localizados tanto en la región crítica como fuera de la misma.

TIPO DE ESTUDIO. No aplica.

CRITERIOS DE SELECCIÓN. Se realizó búsqueda en la literatura en las bases de datos de PUBMED y ScienceDirect, usando los términos de búsqueda “Down syndrome”, “trisomy 21”, “chromosome 21” y “hsa 21” y se filtraron los artículos publicados entre enero de 2010 y diciembre de 2015. Se seleccionaron los artículos disponibles en texto completo en inglés o español y se realizó revisión del título y abstract. Se incluyeron los artículos sobre guías clínicas en síndrome de Down; estudios observacionales como: retrospectivos, transversales y prospectivos en humanos con síndrome de Down; y estudios experimentales en modelos animales y celulares cuyo objetivo fuese evaluar el efecto de la dosis génica en el fenotipo. Se incluyeron también artículos más antiguos cuya relevancia u originalidad se consideró trascendente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. No aplica

GENÓMICA DEL SÍNDROME DE DOWN

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los genes involucrados en el fenotipo del SD?

MARCO TEORICO

ANTECEDENTES

El síndrome de Down (SD) es la alteración cromosómica más frecuente y la principal causa de discapacidad intelectual en todo el mundo, cuya etiología, en la mayoría de los casos, es la presencia de una copia extra del cromosoma 21 (*human chromosome 21* - Hsa21). El SD abarca un conjunto complejo de patologías que involucran prácticamente todos los órganos y sistemas. Las alteraciones más prevalentes y distintivas son la dificultad para el aprendizaje, dismorfias craneofaciales, hipotiroidismo, cardiopatías congénitas, alteraciones gastrointestinales y leucemias. Se estima que es la causa de 1 de cada 150 abortos del primer trimestre y del 8% de las anomalías congénitas en Europa. (1,2)

Fue descrito por John Langdon Down en 1866 dentro de su propuesta de clasificación de pacientes con discapacidad intelectual. (3) Se asoció por primera vez con una alteración cromosómica en 1959, cuando Lejeune, Gautier y Turpin describieron a 5 niños y 4 niñas con discapacidad intelectual y un conteo de 47 cromosomas en el cultivo de fibroblastos, siendo un acrocéntrico pequeño el cromosoma extra. En esta descripción los autores propusieron que el origen de este cromosoma extra se debía probablemente a una no disyunción y que por lo tanto, ésta era la razón por la que la frecuencia del SD aumentaba con la edad materna. (4)

El SD es causado por una trisomía completa Hsa21 o una trisomía parcial que incluya la región crítica 21q22.3. El 95% de los casos se debe a una trisomía completa (también llamada trisomía regular); alrededor del 3% se debe a

mosaicismo (una condición en la que los pacientes tienen conjuntamente células normales y células con un Hsa21 extra); y por último, menos de 2% se origina por duplicación de la región 21q22, isocromosoma 21q, o una traslocación no balanceada, es decir, un cariotipo con 46 cromosomas, pero uno de ellos (usualmente el cromosoma 14) porta material cromosómico extra del Hsa21.

La OMS estima una prevalencia mundial de 1 en cada 1,000 recién nacidos vivos, sin embargo estas cifras varían, lo que refleja que la prevalencia depende de variantes socioculturales como el acceso al diagnóstico prenatal y la interrupción legal del embarazo. (5) En México, la Secretaría de Salud estima una prevalencia de 1 en 650 recién nacidos vivos (6), mientras que el reporte de 2010 del Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas (RYVEMCE) estimó una tasa de 14.32 por 10,000 recién nacidos vivos (1 en 698). (7)

El diagnóstico de SD es clínico y se confirma por citogenética. El patrón de características físicas observables (gestalt), así como las alteraciones sistémicas, son altamente sugestivas. Cabe resaltar que no todas las alteraciones están presentes en cada individuo afectado. En recién nacidos el diagnóstico puede dificultarse, sin embargo 10 características son altamente prevalentes, por lo que en 1966 Hall analizó 48 recién nacidos afectados encontrando que el 100% tuvieron 4 o más características y 89% tuvieron 6 o más. Desde entonces, estas características se utilizan para evaluar a todo recién nacido vivo, conocidas como criterios de Hall (Tabla 1). (8)

En cuanto a la sobrevivencia de los pacientes con SD, en los años 50's solo el 47% de los recién nacidos vivos con SD sobrevivían al año de vida; esta cifra se incrementó a más del 90% en los 80's, y de igual manera de 1983 a 1997 la esperanza de vida aumentó de 25 años a 49 años. Actualmente la esperanza de vida promedio es de 51 años. Los factores de riesgo que se consideran para sobrevivencia son: madre de raza negra, cardiopatía congénita, defectos mayores no cardíacos y prematuridad. Los predictores de sobrevivencia no difieren en

pacientes con SD comparado con pacientes con discapacidad intelectual en general. (9)

La morbilidad en los pacientes con SD implica costos médicos de 12 a 13 veces mayores en comparación con la población general durante los primeros cuatro años de vida, especialmente los pacientes con cardiopatía congénita que tienen la más alta mortalidad y en quienes se estima que demandan de 5 a 7 veces más costos en atención médica en comparación con los pacientes con SD sin cardiopatía congénita. (10) Otras causas frecuentes de admisión hospitalaria son complicaciones de leucemia, hipotiroidismo, demencia y respiratorias; éstas últimas confieren aún mas, una mayor mortalidad. (11)

Tabla 1. Criterios de Hall	
Característica	%
Perfil facial plano	90%
Reflejo de Moro disminuido	85%
Hipotonía	80%
Hiperlaxitud	80%
Piel redundante en nuca	80%
Fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba	80%
Displasia de cadera	70%
Clinodactilia del quinto dedo	60%
Pabellones auriculares displásicos	60%
Pliegue palmar transversal	45%
Hall B. Clin Pediatr. 1966;5(1):4-12.	

El antecedente de un hijo con translocación *de novo* no representa un riesgo incrementado y la recurrencia tiene que ajustarse solamente a la edad materna. Sin embargo, si el padre es portador de una translocación robertsoniana, el riesgo es de 3-5%; y si la madre es la portadora, el riesgo incrementa a 10-15%. El escenario es diferente cuando alguno de los padres es portador balanceado de una translocación 21:21, ya que el riesgo de recurrencia es del 100%.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME DE DOWN Y SU ASOCIACIÓN CON LA GENÓMICA

La genómica hace referencia al estudio de los genes que comprenden a un organismo. El conjunto completo de genes que poseemos los seres humanos nos confiere nuestras características como especie y nos distingue del resto de los organismos. Por otro lado, las diferencias que existen entre cada ser humano se deben a pequeñas variaciones en estos genes; de hecho, solo el 0.1% del genoma varía entre los individuos de nuestra especie. En este contexto, las diferencias que sufre nuestro genoma suelen ser bien toleradas, ya que no confieren una alteración significativa en la funcionalidad del organismo y permite que éste se adapte al medio. Más aún, estas diferencias son la base de nuestra variabilidad como individuos y contribuyen a la selección natural.

Sin embargo, el genoma puede sufrir variaciones que son poco o nada toleradas y se manifiestan como enfermedades genéticas o simplemente no son compatibles con la vida. Es por esto que el número de enfermedades que involucran un solo gen superan por mucho a las que abarcan cromosomas completos, ya que éstos contienen centenares de genes. Así, las únicas alteraciones que involucran un cromosoma completo y son compatibles con la vida son solo cuatro. De éstas, el síndrome de Turner es la única que se debe a la pérdida de un cromosoma completo, el cromosoma X. Las otras tres se deben a ganancia completa de un cromosoma: el síndrome de Patau o trisomía 13, el síndrome de Edwards o trisomía 18 y, el síndrome de Down por trisomía 21. Este último es el más frecuente, el menos severo y el de mejor pronóstico de los tres, sin embargo, como se verá más adelante, tiene una amplia gama de alteraciones que involucran prácticamente todos los sistemas.

Así, los individuos con síndrome de Down tienen en común la presencia de una copia de extra del cromosoma 21, por lo tanto, estos pacientes tienen casi 300 genes de más en comparación con la población general. Es evidente que estos pacientes, en conjunto, tienen características comunes que los

diferencian de la población general, sin embargo, entre ellos existe una variabilidad que puede apreciarse incluso a simple vista. Pero las diferencias más importantes en los pacientes con SD se encuentran en las manifestaciones clínicas. Como ejemplo, en recién nacidos el principal factor pronóstico son las cardiopatías congénitas, sin embargo, la prevalencia de éstas es del 50% y la variabilidad es amplia. Así, en un lado del espectro se encuentran los pacientes con SD que no sufren de cardiopatía y tienen un pronóstico bueno para la vida, mientras que en el otro extremo, están los pacientes con SD y cardiopatías congénitas severas que ponen en riesgo su vida y ensombrecen el pronóstico.

Como explicar la gran variabilidad entre dos individuos que, en esencia, tienen una enfermedad que se origina por la misma alteración genética? La respuesta se encuentra en la variabilidad genética que tiene cada paciente con SD, esto incluye pequeñas variantes tanto en los genes dentro del cromosoma 21, como en el resto de los genes que se localizan en los demás cromosomas, a lo que se le ha denominado genómica del síndrome de Down.

Aunque algunas características de los pacientes con SD son muy consistentes, existe una gran variabilidad fenotípica. Diversos estudios, tanto en ratones como en humanos, han intentado identificar genes sensibles a dosis que expliquen de forma individual cada uno de los datos clínicos. Inicialmente se delimitó una región del Hsa21 llamada región crítica del SD, sin embargo, otros estudios han determinado diferentes regiones, fuera de dicha región crítica del SD, que también contribuyen al fenotipo. (12)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El SD representa un problema de salud por su alta prevalencia, presentándose en 1 de cada 650 recién nacidos vivos; su alta tasa de morbilidad representa hasta el 8% de las malformaciones congénitas y confiere costos médicos elevados, llegando a ser hasta 13 veces mayor que en la población general.

En el 95% de los casos, la causa es la presencia de una copia extra del cromosoma 21, el cual contiene aproximadamente 300 genes. De esta forma, la hipótesis más aceptada es que uno o más de estos genes causa el fenotipo del SD cuando se encuentra en dosis extra, es decir, tres copias en vez de dos. Aún cuando existen ya protocolos de estudio que intentan reducir la dosis génica en modelos animales de SD para tratar de revertir el fenotipo, esto dista mucho de encontrar una solución de fondo para la causa de esta enfermedad.

La situación actual está enfocada en describir cuál o cuáles son los genes involucrados y que mecanismos fisiopatológicos conducen a desarrollar el fenotipo del SD. Sin embargo, esta no ha sido una labor fácil, la interacción gen-gen y gen-ambiente, la gran variabilidad en el fenotipo y la falta de modelos animales y funcionales que reproduzcan fielmente la situación en humanos, entre otras causas, dificultan la correlación con el fenotipo en estos pacientes.

El manejo actual de los pacientes con SD ha avanzado considerablemente, brindando una mejoría no solo en la esperanza de vida, sino también en la morbilidad y calidad de vida. Las intervenciones médicas se enfocan en prevenir las complicaciones más frecuentes y brindar una estimulación física e intelectual que permita desarrollar plenamente su potencial. Sin embargo, siguen existiendo casos de diagnóstico tardío y aún más de comorbilidades no tratadas, o tratadas inadecuadamente, como la hipotonía, discapacidad intelectual, cardiopatías congénitas, etcétera, que limitan el completo desarrollo de las capacidades de estos pacientes. Más aún, siendo esta una entidad

cromosómica, en general el personal de salud no está familiarizado con las causas y mecanismo genéticos subyacentes de esta entidad.

Hablando específicamente de la población mexicana con SD, existen estudios que demuestran que el fenotipo cardiaco difiere respecto al que presenta la población mundial, sin embargo, son pocas las publicaciones en español respecto al tema y no existen artículos de revisión que incluyan estos datos para aplicarlos al manejo y seguimiento clínico de nuestra población.

JUSTIFICACION

Los pacientes con SD representan un problema de salud pública por sus altas tasas de incidencia, prevalencia, morbilidad y mortalidad, las cuales condicionan altos costos de atención. Contar con profesionales de la salud familiarizados con los aspectos genéticos del SD contribuye a conocer mejor la fisiopatología y brindar una adecuada atención a estos pacientes.

Desde el punto de vista de esta tesis, se pretende realizar una revisión cualitativa de la bibliografía para recopilar los datos más actuales respecto a estos puntos ya señalados, buscando divulgarlos al personal de salud que tiene el primer contacto y seguimiento de los pacientes con SD, es decir, médicos generales, pediatras, genetistas y otros médicos especialistas, enfermería y rehabilitadores. Se espera que esta revisión familiarice al personal de salud con los aspectos genéticos de esta enfermedad y contribuya a desarrollar una atención integral del paciente, tomando en cuenta la fisiopatología y consideraciones especiales en la población mexicana.

OBJETIVOS

General

Realizar una revisión de la literatura para recopilar información actualizada respecto al síndrome de Down, enfocándose en la correlación entre genes en triple dosis y las características clínicas, para redactar ordenada y estructuradamente una revisión de la bibliografía.

Específicos

- Recopilar información actualizada respecto a la correlación de los genes tanto en la región crítica como fuera de la misma, con el fenotipo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó búsqueda en la literatura en las bases de datos de PUBMED y ScienceDirect, usando los términos de búsqueda “Down syndrome”, “trisomy 21”, “chromosome 21” y “hsa 21” y se filtraron los artículos publicados entre enero de 2010 y diciembre de 2015. Se seleccionaron los artículos disponibles en texto completo en inglés o español y se realizó revisión del título y abstract. Se incluyeron los artículos sobre guías clínicas en síndrome de Down; estudios observacionales como: retrospectivos, transversales y prospectivos en humanos con síndrome de Down; y estudios experimentales en modelos animales y celulares cuyo objetivo fuese evaluar el efecto de la dosis génica en el fenotipo. Se incluyeron también artículos más antiguos cuya relevancia u originalidad se consideró trascendente.

La selección final incluyó 38 artículos y una base de datos de publicación exclusiva en internet, los cuales se muestran a continuación por orden de número de artículos seleccionados:

- 17 artículos sobre modelos experimentales animales o celulares.
- 5 series de casos sobre estudios genómicos en humanos.
- 4 reportes estadísticos, nacionales o internacionales, sobre defectos congénitos, mortalidad y/o morbilidad.

- 3 reportes sobre series de casos clínicos, incluyendo uno mexicano.
- 3 artículos originales considerados clásicos por su trascendencia clínica.
- 2 guías clínicas internacionales.
- 1 serie de casos sobre estudios genómicos en modelos animales.
- 1 artículo de revisión.
- 1 lineamiento técnico de la Secretaría de Salud de México.
- 1 reporte estadístico sobre costos en salud.
- 1 base de datos en internet: Genomic Resource Centre de la Organización Mundial de la Salud, con datos de 2015.

RESULTADOS

Manifestaciones neurológicas

A. Desarrollo.

Los pacientes con SD adquieren los hitos del desarrollo de forma tardía tanto en el área motora como en el lenguaje. El coeficiente intelectual promedio que se reporta en pacientes con SD es de 35 a 70 puntos. (13) Estudios en modelos ratón han sugerido que los defectos en la neurogénesis, transmisión sináptica y vías de señalización celular podrían contribuir con el problema del desarrollo en los pacientes con SD, a través de una inhibición excesiva de la neurotransmisión. (14) Estudios en individuos con trisomía parcial de Hsa21 han sugerido diversas regiones del Hsa21 que contribuyen con esta discapacidad intelectual (DI), (15) sin embargo, estudios en modelos ratón no confirmaron estos hallazgos. (16)

A pesar de esto, existen diversos genes candidato en la región crítica del SD, como el gen **DYRK1A (21q22.13)**, que se expresa en el sistema nervioso en desarrollo y del adulto, su función propuesta es la inhibición de la proliferación celular y promoción de la diferenciación prematura neuronal. Estudios en modelos ratón que sobreexpresa *Dyrk1a*, demostraron problemas de aprendizaje graves, así como defectos de memoria espacial. (17) De igual forma, el gen **SIM2 (21q22.13)** ortólogo al gen *Drosophila single minded*, el cual es un factor de transcripción y es el principal regulador del desarrollo, también se expresa en el cerebro humano en desarrollo y ratones transgénicos que sobreexpresan *Sim2*, han demostrado problemas de aprendizaje leve y problemas de memoria. (18) La molécula de adhesión del síndrome de Down (**DSCAM, 21q22.2**) se expresa en dendritas neuronales y contribuye a la plasticidad sináptica; sin embargo, inhibe la ramificación de las dendritas cuando se sobreexpresa en las neuronas del hipocampo *in vitro* y en modelos ratón con tres copias de *Dscam*. (19) Otro gen asociado con la DI, es el *Kcnj6* (**GIRK2, 21q22.1**), el cual se ha visto sobreexpresado en el hipocampo en modelos ratón. (20)

También existen genes fuera de la región crítica del SD que se han asociado al fenotipo neurológico de los pacientes con SD. La synaptojanin1 (**SYNJ1 – 21q22.2**) es una proteína formadora de vesículas en la sinapsis neuronal, que juega un papel importante en la neurotransmisión desfosforilando el fosfatidilinositol bifosfato, mismo que está alterado en un modelo ratón de SD que mostraba problemas de aprendizaje y de memoria, el cual se normalizó al reducir la dosis génica de *Synj1* de tres a dos. (21) Finalmente, el análisis de trisomías segmentarias confirma el papel importante de la proteína precursora amiloide (**APP, 21q21.3**), ya que inhibidores de los metabolitos esta proteína en un modelo ratón, mejoraron su aprendizaje y memoria, sugiriendo que la triple dosis del gen *APP* podría ser causante del fenotipo neurológico en pacientes con SD. (22)

B. Control Motor e Hipotonía

Los neonatos con SD comúnmente presentan hipotonía y la mayoría presentan alteraciones motoras. Los hallazgos en humanos y en modelos ratón han mostrado un número reducido de neuronas granulares en el cerebelo. (23) Esta neurogénesis cerebelar reducida podría ser debida a un defecto de la señalización de sonic hedgehog (**SHH**) en neuronas precursoras, causado por niveles elevados de APP. (24) Otro gen ya mencionado es el *DYRK1A*, que también se propone como gen candidato para el déficit motor en estos pacientes.

Otra teoría son los defectos en la morfología de la sinapsis y en la formación de vesículas sinápticas en la unión neuromuscular. Fortaleciendo esta teoría, la sobreexpresión de los genes **ITSN1 (21q22.1)**, **SYNJ1 (21q22.2)** y **DSCR1 (21q22.12)** en moscas transgénicas, y en homólogos en *Drosophila*, resultaron en defectos locomotores y falla en el reciclaje de las vesículas en la unión neuromuscular, sugiriendo que estos tres genes junto con *DYRK1A* y *APP* son genes candidato dosis-sensibles causantes de los defectos motores en pacientes con SD. (25)

C. Enfermedad de Alzheimer.

Los pacientes con SD se caracterizan por presentar la enfermedad de Alzheimer (EA) a edades tempranas y el eventual inicio de demencia. Un gen candidato importante es el ya mencionado **APP**, ya que su proteólisis genera amiloide β (A- β), el principal componente de las placas de amiloides en cerebros de pacientes con EA y cuyas mutaciones de tipo duplicaciones, se han asociado con inicio temprano de EA. (26) Otro gen implicado, también ya mencionado, es el gen **DYRK1A**, cuyo producto ha demostrado que fosforila a la proteína APP. Consistente con esto, un modelo ratón que sobreexpresa *Dyrk1a* muestra niveles elevados de fosfo-APP y A- β . (27)

Características craneofaciales

La microcefalia, occipital plano, cara pequeña y maxilares disminuidos de tamaño son características del SD. (Figura 1) Estudios en modelos ratón han revelado un patrón de anomalías craneofaciales similares a éstas, e incluso se delimitó una región responsable de dichas características. (28) Esta región contiene el gen *Ets2* (**ETS2 - 21q22.2**) cuya sobreexpresión mostró una asociación con las alteraciones esqueléticas observadas en pacientes con SD. (29)



Figura 1. Características craneofaciales: fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba, epicanto interno, perfil facial plano, protrusión lingual, pabellones displásicos.

Alteraciones hemato-oncológicas

A. Hematológicas

Los pacientes con SD presentan mayor riesgo de presentar leucemia (riesgo relativo (RR) de 18) y de forma particular, la leucemia megacarioblástica (LAM-M7) tiene un riesgo relativo mucho mayor (RR de 500).(30)

Cabe mencionar que el 10 al 20% de los pacientes con SD desarrollan una llamada leucemia transitoria (LT) o también conocida como trastorno mieloproliferativo transitorio o mielopoyesis anormal transitoria. Esta es una forma de leucemia casi exclusiva de los recién nacidos con SD, la cual suele acompañarse de mutaciones en el gen del factor de transcripción hematopoyético **GATA1** (Xp11.23) y aunque suele resolverse espontáneamente a los 3 meses de edad, en la mayoría de los casos un 20% de los pacientes recuperados de una LT desarrollan LAM-M7 en los primeros 4 años de vida y ésta siempre se acompaña de mutaciones somáticas en **GATA1**, lo cual indica que la mutaciones en este gen podrían ser un evento in útero y que los blastos de LAM-M7 podrían derivar de subclonas persistentes de células de LT como resultado de mutaciones adicionales. (31) Además, estudios en humanos con distintas trisomías 21 parciales identificaron una región de 8.35 Mb en Hsa21, que involucra a los genes **RUNX1 (21q22.3)**, **ERG (21q22.2)** y **ETS2 (21q22.3)** como candidatos para el desarrollo de LAM-M7 en SD. Particularmente, el factor de transcripción **RUNX1** está involucrado en la megacariopoyesis y mantenimiento de células troncales hematopoyéticas. (12)

B. Tumores sólidos

El riesgo para tumores sólidos se encuentra disminuido en pacientes con SD. Ratones heterocigotos para mutaciones en el gen *Apc* (**APC, 5q22.2**), cruzados con modelos trisómicos para 33 genes con homología a genes humanos en el Hsa21, demostraron una clara disminución en la frecuencia de tumores en la descendencia trisómica comparada con la descendencia euploide. El gen *Ets2* (**ETS2, 21q22.2**), incluido en esta región, inhibió el crecimiento de tumores

cuando se expresaba en tres copias, a la inversa, cuando se reduce a una copia, resultó en incremento en la tasa de tumores. (32)

Recientemente se ha postulado que una disminución en la angiogénesis podría impedir el crecimiento de tumores en SD. En este contexto, **DSCR1** ha demostrado inhibir la angiogénesis inducida por el factor de crecimiento vasculoendotelial (**VEGF**). Otros genes que han disminuido la angiogénesis en modelos ratones incluyen a *Adamts1*, *Erg*, *Jam2* y *Pttg1ip*. (33)

Cardiopatías congénitas

Cerca del 50% de los pacientes con SD tienen cardiopatía congénita. Tomando en cuenta uno de los estudios poblacionales más grandes, las malformaciones más frecuentes son canal atrio-ventricular completo (CAV), comunicación interventricular (CIV), comunicación interatrial (CIA), tetralogía de Fallot (TF) y persistencia del conducto arterioso (PCA). (34) Datos en población mexicana indican una prevalencia de cardiopatías congénitas en SD del 58%, sin embargo, y en contraste con los reportes a nivel mundial, el CAV muestra un frecuencia mucho menor, desplazado por CIA y CIV (Tabla 2). (35) De hecho, en 2008 el National Down Syndrome Project of United States of America encontró que ser descendiente de hispanos confiere un OR de 0.48 para CAV. (36)

Tabla 2. Prevalencia de cardiopatías congénitas reportadas a nivel mundial y en México.		
Tipo de cardiopatía	% Mundial	% México
Canal atrioventricular	37	8
Comunicación intervertricular	31	22
Comunicación interauricular	15	24
Tetralogía de Fallot	5	0.6
Persistencia de Conducto Arterioso	4	21

Irving C et al. Arch Dis Child.2012 Apr;97(4):326–30; de Rubens J et al. Rev Esp Cardiol.2003 Sep.56(9):894-9

Los mecanismos genómicos implicados en esta variabilidad permanecen ampliamente discutidos. Debido a su alta frecuencia comparada con individuos sin SD y su espectro clínico variable, las cardiopatías congénitas se han utilizado como modelo en la búsqueda de loci de riesgo, mutaciones patogénicas, variación de dosis génica y variantes en número de copias (CNVs por sus siglas en inglés) que expliquen esta compleja etiopatogenia del fenotipo de SD. (37)

Análisis en humanos con diferentes trisomías 21 parciales, llevó a la identificación de una región de 1.77 Mb que contiene 10 genes. De estos, **DSCAM (21q22.2)** es el único que se expresa en el corazón en desarrollo, por lo que se planteó como un gen candidato; de forma interesante, este análisis descarta genes previamente identificados como candidatos, entre ellos *DIRK1A* y *COL6A1 (21q22.3)*, genes altamente expresados en las almohadillas endocárdicas a nivel atrioventricular en fetos con SD. (12) Desafortunadamente, no se han encontrado defectos cardiacos en modelos ratones trisómicos para 33 genes, incluyendo **DSCAM**.

Fuera del Hsa21, mutaciones en **CRELD1 (3p25.3)** se han relacionado con CAV en población general y se ha postulado su asociación con CAV en pacientes con SD. Otros estudios han demostrado que polimorfismos en los genes **SLC19A1 (21q22.3)** y **MTHFR (1p36.3)** involucrados en la vía del folato, están asociados con CAV en pacientes con SD. (38)

Dentro de los CNVs del cromosoma 21 asociados con cardiopatía están algunas duplicaciones que involucran a regiones reguladoras del gen **RIPK4 (21q22.2)**, el cual se ha asociado a morfogénesis epitelial (RR: 2.29) y del gen **ZBTB21** que participa en la regulación de la vía de señalización de WNT/beta-catenina, vía requerida para la diferenciación cardiaca de células embrionarias (RR: 1.84). Además, se han identificado CNVs fuera del cromosoma 21, sobretudo regiones previamente asociados a cardiopatías congénitas no sindromáticas. Este grupo de CNVs afectan a genes del cilioma, el cual es un componente crítico de la septación atrioventricular (Tabla 3). (39)

Tabla 3. CNVs raros asociados a cardiopatía congénita en síndrome de Down.

Locus	CNV	Genes identificados
2p21	Duplicación (584.5kb)	<i>SRBD1, PRKCE</i>
2q12.3	Duplicación (784.7kb)	<i>LIMS1</i>
2q13	Delección (583.3-559.3kb)	<i>MIR4267</i>
8p23.1	Delección (79.1kb)	<i>XKR5, DEFB1</i>
8p23.1	Duplicación (251-524.7kb)	<i>CTSB, DEFB134, DEFB136, DEFB135</i>
15q14	Duplicación (514kb)	<i>CHRNA7</i>
22q11.22	Delección (957.8kb)	<i>PPM1F, TOP3B</i>

Finalmente, es importante resaltar, que a pesar de todos estos avances, existen aún diversas manifestaciones clínicas frecuentes en paciente con SD que aún no tienen una correlación con genes específicos, como alteraciones oftalmológicas, audiológicas, el hipotiroidismo, alteraciones dermatológicas, genitourinarias como criptorquidia, hipospadias, malformaciones renales, así como la desregulación inmunológica que se asocia con infecciones recurrentes.

RESUMEN DE RESULTADOS

De todos los genes que se han relacionado al fenotipo del SD, se seleccionaron solo aquellos en los que la asociación fue encontrada en estudios genómicos de humanos con SD o en experimentos en modelos animales o celulares. No se incluyeron genes en los que la asociación se basara solo en su función biológica, aún estando dentro de la región crítica del SD (21q22).

Se encontraron 36 genes reportados que se asocian al fenotipo del SD. Las variantes de estos 36 genes se asocian principalmente a 7 características fenotípicas constantes en estos pacientes: retraso en el desarrollo psicomotor, control motor e hipotonía, enfermedad de Alzheimer, características cráneo-

faciales, alteraciones hemato-oncológicas, riesgo disminuido para tumores sólidos y cardiopatías congénitas.

De estos 36 genes, 20 tienen variantes de un solo nucleótido y 16 tienen variantes en el número de copias (CNVs) reportadas en relación al fenotipo de SD. Hablando de los 20 genes con variantes de un solo nucleótido, 14 se localizan en la región crítica del SD; 2 fuera de ésta región crítica, pero dentro del mismo cromosoma 21 y 4 se localizan en otro cromosoma. Respecto a los genes con CNVs, 2 se localizan en la región crítica y 14 están fuera del cromosoma 21.

Los genes dentro del cromosoma 21 que mostraron asociación consistente fueron:

1. **DYRK1A (21q22.1)**, expresado en el sistema nervioso en desarrollo y del adulto, inhibe de la proliferación celular y promoción de la diferenciación prematura neuronal, además fosforila a la proteína APP. Estudios en modelos ratón lo han relacionado con problemas de aprendizaje graves, defectos de memoria espacial y niveles elevados de fosfo-APP y A- β amiloide.
2. **DSCAM (21q22.2)**, se expresa en dendritas neuronales y corazón en desarrollo, además contribuye a la plasticidad sináptica. Estudios en modelos ratón mostraron inhibición de la ramificación de las dendritas del hipocampo.
3. **SYNJ1 (21q22.2)**, se expresa en las vesículas sinápticas en formación, desfosforilando el fosfatidilinositol bifosfato (IP2). Modelos ratón mostraron una desfosforilación sináptica inadecuada del IP2, y se relacionaron con problemas de aprendizaje y de memoria, mismos que se normalizaron al reducir la dosis génica. Además, modelos transgénicos homólogos en *Drosophila* mostraron relación con defectos locomotores y falla en el reciclaje de las vesículas en la unión neuromuscular.

4. **APP (21q21.3)** codifica para la proteína precursora de β -amiloide (el principal componente de las placas de amiloides en cerebros de pacientes con enfermedad de Alzheimer). Un modelo ratón tratado con inhibidores de los metabolitos de esta proteína mostró mejoría en aprendizaje y memoria.
5. **ETS2 (21q22.2)** se ha relacionado a anomalías cráneo-faciales similares a las encontradas en pacientes con SD cuando se sobreexpresa en modelos ratón. Por otra parte, también se ha relacionado al riesgo disminuido de tumores sólidos, ya que inhibió el crecimiento de tumores cuando se expresaba en tres copias, a la inversa, cuando se reduce a una copia, resultó en incremento en la tasa de tumores.
6. **RUNX1 (21q22.3)** es un factor de transcripción involucrado en la megacariopoyesis y mantenimiento de células troncales hematopoyéticas y se ha relacionado con LAM-M7 en SD.
7. **DSCR1 o RCAN1 (21q22.12)** ha demostrado inhibir la angiogénesis inducida por el factor de crecimiento vascular endotelial (*VEGF*) y se ha asociado a disminución en el riesgo de tumores sólidos.
8. **SLC19A1 (21q22.3)**. Polimorfismos en este gen involucrado en la vía del folato, han mostrado asociación estadística con CAV en pacientes con SD.
9. **RIPK4 (21q22.3)** se ha asociado a la morfogénesis epitelial. Duplicaciones que involucran regiones reguladoras de este gen se han asociado con cardiopatía, con un RR=2.29.
10. **ZBTB21 (21q22.3)** participa en la regulación de la vía de señalización de WNT/beta-catenina, vía requerida para la diferenciación cardíaca de células embrionarias. Al igual que *RIPK4*, CNVs que involucran este gen, se han asociado con cardiopatía, con un RR=1.84.
11. **Otros genes asociados dentro del cromosoma 21** son: *ADAMTS1*, *SIM2*, *GIRK2 (KCNJ6)*, *ITSN1*, *ERG*, *PTTG1IP*, *COL6A1*, *SLC19A1*, *JAM2*.

Los genes fuera del cromosoma 21 que mostraron asociación consistente fueron:

1. **APC (5q22.2)** se ha relacionado con el riesgo disminuido de tumores sólidos en SD, ya que este gen mutado se ha cruzado con modelos ratón, demostrando una clara disminución en la frecuencia de tumores en la descendencia trisómica comparada con la descendencia euploide.
2. **GATA1 (Xp11.23)** se ha asociado a algunos casos, pero no todos, de pacientes que desarrollan leucemia transitoria. Sin embargo, invariablemente se encuentra mutado en los pacientes que evolucionan a leucemia megacarioblástica (LAM-M7). Esto indica que las mutaciones en este gen podrían ser un evento in útero y que los blastos de LAM-M7 podrían derivar de subclonas persistentes de células de LT como resultado de mutaciones adicionales en otros genes.
3. **MTHFR (1p36.3)**. Al igual que *SLC19A1*, polimorfismos en este gen involucrado en la vía del folato, han mostrado asociación estadística con CAV en pacientes con SD.
4. **Otros genes** asociados incluyen: *CRELD1*, *SRBD1*, *PRKCE*, *LIMS1*, *MIR4267*, *XKR5*, *DEFB1*, *CTSB*, *DEFB134*, *DEFB136*, *DEFB135*, *CHRNA7*, *PPM1F* y *TOP3B*.

DISCUSIÓN

Al realizar esta revisión de la bibliografía, se evaluaron los genes involucrados en el fenotipo del SD, tanto dentro como fuera de la región crítica en el cromosoma 21. Se encontró que de los casi 300 genes que contiene el cromosoma 21, hasta la fecha solo diecinueve han demostrado asociación con el fenotipo de estos pacientes, ya sea por estudios consistentes en humanos, o por estudios funcionales en modelos animales o celulares. Interesantemente, otros diecisiete genes fuera del cromosoma 21 también mostraron asociación, dando un total de 36 genes involucrados. De estos 36 genes, solo trece muestran una asociación consistente, la cual cobra sentido al conocer las funciones biológicas de dichos genes

Cuando un gen está involucrado en la morfogénesis, diferenciación o mantenimiento de un tejido específico y se localiza en una región con dosis extra (en este caso, el cromosoma 21) o en una región con delección o pérdida, estos genes se vuelven candidatos para el análisis genotipo-fenotipo. Posterior a su identificación, se debe corroborar que dichos genes sean sensibles a dosis; es decir, que en vez de las dos copias normales, exista de forma anormal solo una, en caso de una delección, o de tres copias, en el caso de las trisomías. Para este propósito los estudios en modelos animales o celulares encaminados a encontrar la relación genotipo-fenotipo, utilizan técnicas como la introducción de una copia extra del gen, para de forma posterior, observar los cambios que ocurren en el fenotipo de los modelos animal, o disminuir esta dosis de tres copias a dos, y observar si el fenotipo se revierte hacia uno normal.

En cuanto al fenotipo neurológico, los genes *DYRK1A*, *DSCAM*, *SYNJ1* y *APP* que se encuentran en la región crítica del SD, tienen una clara función biológica implicada en el desarrollo y/o funcionamiento del sistema nervioso central, y han mostrado que cuando se encuentran alterados en modelos animales, las manifestaciones neurológicas son similares a las encontradas en los pacientes con SD, principalmente memoria espacial, aprendizaje y desarrollo prematuro de enfermedad de Alzheimer. Todos los estudios consultados en esta revisión,

abordan a cada uno de estos genes por separado para disminuir la complejidad y evaluar de que forma incide cada gen individualmente. Sin embargo, existe la posibilidad de que la interacción de estos genes tenga un efecto aditivo en el fenotipo. Como ejemplo, *DYRK1A* fosforila a la proteína APP, lo que sugiere que la sola presencia de una mayor cantidad de APP no sea el único condicionante del desarrollo prematuro de enfermedad de Alzheimer.

Respecto a las cardiopatías congénitas, los genes *RIPK4* y *ZBTB21* se relacionan con la morfogénesis y diferenciación del tejido cardiaco. Ambos genes se localizan en la región crítica del SD, y por si solos confieren riesgo para el desarrollo de cardiopatías congénitas. De igual forma, existen genes involucrados en la vía del folato que se han asociado al desarrollo de cardiopatías cuando se encuentran alterados. *SLC19A1*, que se encuentra en la región crítica del SD, y *MTHFR*, con localización fuera del cromosoma 21, han mostrado asociación significativa con las cardiopatías congénitas desarrolladas por los pacientes con SD.

Un punto importante respecto a los genes involucrados en la vía del folato es que presentan variabilidad entre poblaciones, por lo que la actividad enzimática de sus productos también varía entre éstas. Es probable que sea necesario realizar estudios que asocien esta variabilidad genética con la variabilidad fenotípica entre poblaciones. En este contexto, es conocido que dentro de la población mexicana existen alelos del gen *MTHFR* que confieren distintos niveles de actividad enzimática, por lo que sería interesante evaluar esta variabilidad en correlación con las cardiopatías en pacientes mexicanos con SD, que como ya se mencionó, tienen frecuencias diferente a las de la población mundial.

Respecto a las alteraciones hemato-oncológicas, la leucemia transitoria y la LAM-M7 son alteraciones típicas (casi exclusivas) del SD. *GATA1* es un gen localizado fuera del cromosoma 21, pero se encuentra alterado en muchos pacientes con SD que desarrollan leucemia transitoria y en todos los que progresan a LAM-M7. Sin embargo, *GATA1* no es suficiente para desarrollar LAM-M7, y los pacientes con SD que desarrollan este tipo de leucemia a

menudo tienen mutaciones en un segundo gen involucrado en la hematopoyesis, lo que sugiere que es necesaria la presencia de otras alteraciones para la progresión. En este contexto, *RUNX1* es un gen que se localiza en la región crítica del SD, y codifica para un factor de transcripción involucrado en desarrollo y mantenimiento de células hematopoyéticas. De esta forma, un gen que está fuera del cromosoma 21, como *GATA1*, puede influenciar el fenotipo del SD cuando se combina con alteraciones en un gen con función similar, localizado en la región crítica del SD. No se encontraron estudios que combinaran dos genes con función similar para evaluar su correlación con el fenotipo en SD.

Para el riesgo disminuido de tumores, se encontró que la expresión en tres copias de *Ets2*, un gen localizado en la región crítica del SD, inhibió el crecimiento de tumores en modelos ratón; a la inversa, este fenotipo fue el contrario cuando se redujo a una copia. *DSCR1*, otro gen en esta misma región, también se asoció a disminución del riesgo de tumores al inhibir la angiogénesis. Por último, el gen *APC*, localizado en el cromosoma 5, ha mostrado asociación en pacientes con SD, este efecto fue corroborado en modelos ratón al aumentar su expresión a tres copias.

CONCLUSIONES

La investigación de los genes implicados en el síndrome de Down continúa siendo un tema central, ofreciendo grandes retos para su análisis. La información obtenida hasta el momento ha permitido un avance en el estudio de los genes sensibles a dosis implicados en el fenotipo de estos pacientes, sin embargo, esto dista mucho de comprender claramente la asociación entre genotipo y fenotipo. Esto podría explicarse por el efecto de múltiples genes implicados y la compleja interacción entre ellos. Por otro lado, muchas de las manifestaciones clínicas de los pacientes con SD se comportan como entidades multifactoriales, donde no existe un solo gen causal involucrado, sino un grupo de genes que interactúan entre sí y con el ambiente, lo cual confiere una alta complejidad a la fisiopatología subyacente en esta enfermedad.

Esta revisión presenta como principal desventaja el que los artículos incluidos son en su mayoría en modelos animales y esto no necesariamente refleja lo ocurrido en los pacientes con SD. Sin embargo, es prudente reconocer que la situación actual en este tema se encuentra apenas en sus primeros pasos, por lo que recabar los avances obtenidos con mayor consistencia y veracidad, representa la principal ventaja para el lector que pretenda profundizar y actualizarse en la fisiopatología del SD. Considero que esto brinda las herramientas necesarias para el personal de salud que está en contacto con estos pacientes en los tres niveles de atención.

A nivel personal, desde el punto de vista de un genetista clínico, considero muy interesante como las variantes en el genoma de nuestra población contribuyen a nuestra identidad como mexicanos. Una vez que se conozca mejor cuáles son los genes implicados en el fenotipo del SD, pienso que un siguiente paso sería ver como las variantes que tiene nuestra población en estos genes, afecta al fenotipo de los pacientes mexicanos con SD. En el momento en que este punto se alcance, sería muy interesante ofrecer estudios genéticos a nuestros pacientes y evaluar como sus variantes se correlacionan con sus manifestaciones.

Conocer como la variabilidad en la información genética modifica nuestras características tanto en salud como en enfermedad, permitirá brindar un mejor diagnóstico, tratamiento, pronóstico y seguimiento, logrando una mejor atención y calidad de vida.

BIBLIOGRAFIA.

1. Weijerman M, de Winter J. Clinical practice. The care of children with Down syndrome. *Eur J Pediatr.* 2010 Dec;169(12):1445-52.
2. Ivan D, Cromwell P. Clinical Practice Guidelines for Management of Children With Down Syndrome: Part I. *J Pediatr Health Care.* 2014 Jan;28(1):105-10.
3. Down J. Observations on an ethnic classification of idiots. 1866. *Ment Retard.* 1995 Feb;33(1):54-6.
4. Lejeune J, Gautier M, Turpin R. Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *C R Hebd Seances Acad Sci.* 1959 Mar;248(11):1721-2.
5. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Genomic resource centre. (2015). En <http://www.who.int/genomics/en/>
6. Secretaría de Salud. Atención integral de la persona con síndrome de Down. Lineamiento técnico 2007. Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva; 2007. En http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/documentos/Sindrome_Down_lin_2007.pdf
7. International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. Annual Report 2012. Roma Italy; The International Centre on Birth Defects-ICBDSR; 2012. Mexico:RYVEMCE. 163-8.
8. Hall B. Mongolism in newborn infants. An examination of the criteria for recognition and some speculations on the pathogenic activity of the chromosomal abnormality. *Clin Pediatr.* 1966;5(1):4-12.
9. Freeman S, Bean L, Allen E, Tinker S, Locke A, Druschel C et al. Ethnicity, sex, and the incidence of congenital heart defects: a report from the National Down Syndrome Project. *Genetics in Medicine.* 2008;10(3):173-80.
10. Geelhoed E, Bebbington A, Bower C, Deshpande A, Leonard H. Direct health care costs of children and adolescents with Down syndrome. *J Pediatr.* 2011 Oct;159(4):541-5.
11. Baraona F, Gurvitz M, Landzberg M, Opatowsky A. Hospitalizations and mortality in the United States for adults with Down syndrome and congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2013 Apr;111(7):1046-51.

12. Korbelt J, Tirosh-Wagner T, Urban A, Chen X, Kasowski M, Dai L, et al. The genetic architecture of Down syndrome phenotypes revealed by high-resolution analysis of human segmental trisomies. *Proc Natl Acad Sci USA*.2009 Jul;106(29): 12031-6.
13. Roizen N, Patterson D. Down's Syndrome. *Lancet*.2003 Jan;361(9365):1281-9.
14. Morice E, Andrae L, Cooke S, Vanes L, Fisher E, Tybulewicz V et al. Preservation of long-term memory and synaptic plasticity despite short-term impairments in the Tc1 mouse model of Down syndrome. *Learn Mem*.2008 Jul;15(7):492-500.
15. Lyle R, Bena F, Gagos S, Gehrig C, Lopez G, Schinzel A et al. Genotype-phenotype correlations in Down syndrome identified by array CGH in 30 cases of partial trisomy and partial monosomy chromosome 21. *Eur J Hum Genet*.2009 Apr;17(4):454-66.
16. Duchon A, Pothion S, Brault V, Sharp A, Tybulewicz V, Fisher E et al. The telomeric part of the human chromosome 21 from Cstb to Prmt2 is not necessary for the locomotor and short-term memory deficits observed in the Tc1 mouse model of Down syndrome. *Behav Brain Res*;2011 Mar;217(2):271-81.
17. Altafaj X, Dierssen M, Baamonde C, Marti E, Visa J, Guimera J et al. Neurodevelopmental delay, motor abnormalities and cognitive deficits in transgenic mice overexpressing Dyrk1A (minibrain), a murine model of Down's syndrome. *Hum Mol Genet*.2001 Sep;10(18):1915-23.
18. Ema M, Ikegami S, Hosoya T, Mimura J, Ohtani H, Nakao K et al. Mild impairment of learning and memory in mice overexpressing the mSim2 gene located on chromosome 16, an animal model of Down's syndrome. *Hum. Mol. Genet*199 Aug;8(8):1409-15.
19. Alves-Sampaio A, Troca-Marin J, Montesinos M. NMDA mediated regulation of DSCAM dendritic local translation is lost in a mouse model of Down's syndrome. *J Neurosci*.2010 Oct;30(40):13537-48.
20. Best T, Siarey R, Galdzicki Z. Ts65Dn, a mouse model of Down syndrome, exhibits increased GABAB-induced potassium current..*J Neurophysiol*.2007 Jan;97:892-900.

21. Voronov S, Frere S, Giovedi S, Pollina E, Borel C, Zhang H, et al. Synaptojanin 1-linked phosphoinositide dyshomeostasis and cognitive deficits in mouse models of Down's syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*.2008 Jun;105(27):9415-20.
22. Netzer W, Powell C, Nong Y, Blundell J, Wong L, Duff K et al. Lowering beta-amyloid levels rescues learning and memory in a Down syndrome mouse model. *PLoS One*.2010 Jun;5(6):1-5.
23. Olson L, Roper R, Baxter L, Carlson E, Epstein C, Reeves R. Down syndrome mouse models Ts65Dn, Ts1Cje, and Ms1Cje/Ts65Dn exhibit variable severity of cerebellar phenotypes. *Dev Dyn*.2004Jul;230(3):581-9.
24. Trazzi S, Mitrugno V, Valli E, Fuchs C, Rizzi S, Guidi et al. APP-dependent up regulation of Ptch1 underlies proliferation impairment of neural precursors in Down syndrome. *Hum Mol Genet*.2011 Apr;20(8):1560-73.
25. Chang K, Min K. Upregulation of three Drosophila homologs of human chromosome 21 genes alters synaptic function: implications for Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*.2009 Sep;106(40):17117-22.
26. McNaughton D, Knight W, Guerreiro R, Ryan N, Lowe J, Poulter M et al. Duplication of amyloid precursor protein (APP), but not prion protein (PRNP) gene is a significant cause of early onset dementia in a large UK series. *Neurobiol Aging*.2012 Feb;33(2):426.e13-21.
27. Ryoo S, Cho H, Lee H, Jeong H, Radnaabazar C, Kim Y et al.. Dual-specificity tyrosine(Y)-phosphorylation regulated kinase 1A-mediated phosphorylation of amyloid precursor protein: evidence for a functional link between Down syndrome and Alzheimer's disease. *J Neurochem*.2008 Mar;104(5):1333-44.
28. Richtsmeier J, Zumwalt A, Carlson E, Epstein C, Reeves R. Craniofacial phenotypes in segmentally trisomic mouse models for Down syndrome. *Am J Med Genet*.2002 Feb;107(4):317-24.
29. Sumarsono S, Wilson T, Tymms M, Venter D, Corrick C, Kola R, et al. Down's syndrome-like skeletal abnormalities in Ets2 transgenic mice. *Nature*.1996 Feb;379:534-7.
30. Hasle, H., Clemmensen, I. H. and Mikkelsen, M. (2000). Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet*

355, 165-169.

31. Hitzler J, Zipursky A. Origins of leukaemia in children with Down syndrome. *Nat Rev Cancer*.2005 Jan; 5(1):11-20.
32. Sussan T, Yang A., Li F, Ostrowski M, Reeves R. Trisomy represses Apc (Min)-mediated tumours in mouse models of Down's syndrome. *Nature*.2008 Jan;451(7174):73-5.
33. Reynolds, L. E., Watson, A. R., Baker, M., Jones, T. A., D'Amico, G., Robinson, S. D., Joffre, C., Garrido-Urbani, S., Rodriguez-Manzaneque, J. C., Martino-Echarri, E. et al. (2010). Tumour angiogenesis is reduced in the Tc1 mouse model of Down's syndrome. *Nature* 465, 813-817.
34. Irving C, Chaudhari M. Cardiovascular abnormalities in Down's syndrome: spectrum, management and survival over 22 years. *Arch Dis Child*.2012 Apr;97(4):326–30.
35. de Rubens J, del Pozzo B, Pablos J, Calderón C, Castrejón R. Heart Malformations in Children With Down Syndrome. *Rev Esp Cardiol*.2003 Sep.56(9):894-9
36. Freeman S, Bean L, Allen E, Tinker S, Locke A, Druschel C et al. Ethnicity, sex, and the incidence of congenital heart defects: a report from the National Down Syndrome Project. *Geneti Med*.2008 Mar;10(3):173-80.
37. Sailani M, Makrythanasis P, Valsesia A, Santoni F, Deutsch S, Popadin K et al. The complex SNP and CNV genetic architecture of the increased risk of congenital heart defects in Down Syndrome. *Genom Res*.2013 Jun;23(9):1410-21.
38. Liu C, Morishima M, Yu T, Matsui S, Zhang L, Fu D, et al. Genetic analysis of Down syndrome-associated heart defects in mice. *Hum Genet*.2011 Nov;130(5):623–32.
39. Ramachandran D, Mulle J, Locke A, Bean L, Rosser T, Bose et al. Contribution of copy-number variation to Down syndrome-associated atrioventricular septal defects. *Genet Med*.2015 Jul;17(7):554-60.