

¿Curar el síndrome de Down? Algunas reflexiones tras los avances en técnicas CRISPR-Cas9 y su posible uso en la trisomía 21

En las últimas semanas, la comunidad Down (el conjunto de familias y organizaciones que trabajamos por el síndrome de Down) hemos vivido un pequeño revuelo por la noticia de que investigadores japoneses de la Universidad de Kobe habían conseguido silenciar en laboratorio (células in vitro) el cromosoma triplicado del par 21.

En concreto, la investigación partió de células de la piel de una persona con trisomía 21. Se eligió uno de los cromosomas como portador de las dianas de la enzima Cas9 para su eliminación con tecnología CRISPR. Los resultados obtenidos fueron prometedores, tanto en lo que respecta a la eliminación del cromosoma 21 elegido, como por no observarse errores cromosómicos notables. Además, comparando las células originales con la trisomía 21 con los clones celulares corregidos estos se asociaban con una mejora en el desarrollo del sistema nervioso central humano y en su neurogénesis.

Con bastante ligereza, diferentes medios de comunicación titularon la investigación y el avance científico como una *cura* del síndrome de Down, lo cual explica el revuelo provocado.

¿Qué es importante de este hallazgo científico?

La trisomía 21, o síndrome de Down, es una condición genética natural caracterizada por la presencia de un cromosoma 21 adicional. Este cromosoma extra afecta al desarrollo físico y cognitivo, provoca una discapacidad intelectual asociada, causa retrasos en el aprendizaje, problemas de salud y otras complicaciones. Conviene tener presente que la causa o causas últimas que provocan esta duplicación de cromosomas todavía no es conocida, es decir, seguimos sin conocer la causa origen del síndrome de Down.

¿Es posible anular (silenciar) un cromosoma extra y resolver así la anomalía genética? (al corregir la trisomía a nivel celular los científicos buscan restaurar la función normal del ADN y, potencialmente, prevenir los efectos negativos del síndrome de Down).

Esta sencilla pregunta conlleva varias reflexiones importantes:

1ª. Resolver el exceso cromosómico no es nada fácil. En origen no hay un gen o unos pocos genes implicados (como sucede en la mayor parte de las enfermedades raras). Se da una triplicación de 300 a 400 genes del cromosoma 21, de los cerca de 21.000 genes que contiene el genoma humano completo.

Nuestro genoma contiene 23 pares de cromosomas. El cromosoma 21 es el de menor contenido genético del genoma. Precisamente eso explica que una anomalía por exceso genético, como la trisomía 21, sea viable para la vida, tenga menos efectos sobre el fenotipo humano y dé lugar a menos abortos espontáneos que las trisomías de cualquier otro cromosoma, incluidas las del 13 (causante del síndrome de Patau) o la del 18 (causante del síndrome de Edwards). En todos estos casos tenemos *problemas de sobreexpresión* de los genes triplicados que encierran sus células (es decir, el cromosoma de más crea más proteínas, más “órdenes” a las células, que generan un gran

desajuste). Para paliar sus efectos habría que silenciar o bloquear el funcionamiento de los genes que contiene uno de los tres cromosomas, sin afectar la actividad de los contenidos en los otros dos de la célula normal.

2ª. Para mejorar el impacto del síndrome de Down podemos plantearnos moderar o limitar esa sobreexpresión **en alguno de los genes en los que hay mayor incidencia o que tienen mayor impacto** en el ser humano. En los últimos años varias investigaciones han seguido esa línea de trabajo:

- La investigación dirigida por la Dra. Mara Dierssen del Centro de Regulación Genómica (CRG) de Barcelona, sobre el exceso de la proteína DYRK1A que produce el gen del mismo nombre en el cromosoma 21. Este exceso del gen DYRK1A provoca una malformación de las terminaciones neuronales similar a la que viven las personas con síndrome de Down, con fuertes desajustes en su funcionamiento cognitivo. Además, esta investigación descubrió que esa proteína no era la única responsable de los trastornos y que su impacto influye también en otros genes implicados en el síndrome de Down.
- El Dr. Antonarakis, del Departamento de Genética Médica y Desarrollo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Ginebra, dirigió un estudio en gemelos monocigóticos donde uno tenía el síndrome de Down y el otro no. Descubrió diferencias de expresión genética al comparar los gemelos idénticos. Los investigadores encontraron 182 genes que variaban su expresión en comparación a dos gemelos idénticos (sin que uno tuviera el síndrome de Down). Es decir, la trisomía provoca una perturbación de la regulación génica que puede afectar al resto del genoma, no sólo a los genes del cromosoma 21.

Estas dos investigaciones demuestran la complejidad de un problema que, cómo se ve, se extiende más allá de la trisomía de sólo uno de los cromosomas 21.

3ª. Otra alternativa **sería la anulación completa del cromosoma extra** sin alterar la expresión de los genes de los dos cromosomas restantes.

Un grupo de investigación del Departamento de Biología Celular y Desarrollo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Massachusetts, trató de silenciar parcialmente el cromosoma 21 extra. Para ello incorporaron el gen Xist (un gen que inactiva la expresión de otro) en el DYRK1A, en uno de los dos cromosomas X en las primeras divisiones celulares del desarrollo embrionario. En un experimento in vitro incorporaron el citado gen Xist en el DYRK1A del cromosoma 21 en células madre procedentes de la piel de una persona con síndrome de Down. Con esta investigación vimos que, al menos in vitro, se consiguió eliminar la expresión de parte de uno de los tres cromosomas implicados en el síndrome de Down, lo que constituyó un primer paso importante.

Aún así, quedaban todavía dos grandes retos por resolver para silenciar ese cromosoma extra:

1º) cómo reducir el silenciamiento a solo uno de los tres cromosomas 21

2º) cómo trasladar el silenciamiento de células in vitro a las células de una persona adulta.

Este primer reto ha sido conseguido, o al menos inicialmente, por estos investigadores en Japón. Sin embargo, hay que destacar que, a pesar de estos avances, el equipo de

investigadores japoneses subraya que este enfoque todavía está lejos de ser viable para su uso en seres humanos y que el rendimiento de esta tecnología es bajo respecto a lo deseado para una tecnología que persigue fines de aplicación clínica.

Posibilidades clínicas futuras de estas investigaciones y expectativas razonables.

Tanto la técnica del silenciamiento de un cromosoma 21 utilizando la terapia génica del sistema Xist, como la edición del cromosoma utilizando CRISPR/CAS9 para eliminar el cromosoma 21 extra, son pasos iniciales de extraordinaria complejidad técnica, de resultados parcialmente prometedores y, en su caso, aplicables sólo en embriones antes de su implantación en el útero (con todos los riesgos que conlleva la modificación genética en embriones humanos).

La esperanza de mejorar reversiblemente el funcionamiento celular y las características del fenotipo del síndrome de Down se mantiene, aunque las dificultades son enormes (los mismos científicos advierten que el método, aunque efectivo en el laboratorio, podría afectar a otros cromosomas y no está libre de riesgos):

1º) De partida, hay que insistir en que modificar genéticamente células en el laboratorio es algo muy distinto a tratar de hacerlo *in vivo*, es decir, sobre un cigoto, para que estas alteraciones pudieran trasladarse a la totalidad de las células del individuo.

2º) Existe, además, un punto importante: la imposibilidad de realizar el diagnóstico genético que permitiera confirmar la existencia de la trisomía en el embrión unicelular, el cigoto. Para ello, habría que esperar hasta que este incipiente embrión posea al menos 6-8 células, lo que dificultaría que las modificaciones o mejoras introducidas se extiendan posteriormente a todas las células del organismo.

3º) En la futura aplicación de estos avances, también, existe otra dificultad: actuar sobre determinados genes codificadores de proteínas relacionados con la manifestación del síndrome de Down, provoca otros efectos no deseados sobre una gran cantidad de genes cuya expresión está relacionada. El alcance de estas modificaciones en cadena es hoy impredecible. Y pensar que estos efectos incontrolados acabarían extendiéndose a los billones de células del individuo plantea un escenario difícil de imaginar y aún más difícil de resolver.

Pero ante todo... ¿qué significa “curar” el síndrome de Down?.

Reducir o eliminar todas las manifestaciones que acompañan la trisomía 21 y corregir las disfunciones que genera esta anomalía genética, es un deseo loable, compartido desde sus inicios por investigadores, familias y, seguramente, por las propias personas con síndrome de Down.

La aplicación de la edición genética con el fin de anular unos cuantos genes o una multitud de ellos en experimentos de laboratorio abre perspectivas para intervenciones clínicas futuras que pudieran reducir o incluso eliminar las manifestaciones (clínicas, médicas o físicas) asociadas a la trisomía 21. Este horizonte (lejano y a lo mejor incluso inviable) es una perspectiva esperanzadora e ilusionante para todas aquellas personas que son plenamente conscientes de las limitaciones y “háncaps” que van asociados a

la condición humana del síndrome de Down, tan marcada por su biología y naturaleza genética.

Sin embargo, desconocemos el alcance práctico que podrían tener estas tecnologías en un ser humano desarrollado casi por completo: ¿esta terapia génica eliminaría su discapacidad intelectual asociada?, ¿mejoraría su memoria?, ¿eliminaría sus rasgos físicos tan característicos?, ¿les haría crecer en altura y disminuir en obesidad?, ¿transformaría su cerebro, su forma de interpretar el mundo?, ¿aportaría un potencial cognitivo de comprensión?, ¿mejoraría su lenguaje, su autocontrol emocional, sus habilidades de planificación ejecutiva?, ¿reduciría su empatía, sus habilidades emocionales?, ¿reduciría su prevalencia al Alzheimer?, ¿cambiaría su actual protección frente al cáncer, los ictus o los ataques al corazón?... Estamos hablando de un territorio totalmente desconocido, de un terreno en el que, como se decía en los mapas antiguos, “se esconden dragones”.

Parece poco razonable esperar que una transformación genética conlleve una transformación absoluta (como si un golpe de efecto cambiara de inmediato a ese ser humano tan particular como es la persona con síndrome de Down). E indudablemente es ingenuo pensar de forma tan simple en “quitar el síndrome de Down”. Parece más razonable pensar que estas vías de investigación y avance genético podrían llegar a proporcionar, a su tiempo y una vez se confirme su viabilidad, mejoras en grupos de células especializadas concretas para aplicaciones concretas.

Y además, debemos ser conscientes del enorme coste y complejidad que tienen y tendrán durante mucho tiempo las actuales técnicas de edición génica; factor con el que también tenemos que contar.

Tampoco sabemos bien el alcance de mejora sobre las personas con síndrome de Down ya biológicamente constituidas en su plenitud: ¿cómo afectaría este tipo de terapias “in vivo”? ¿hasta que punto revertiría su fisiología, su comportamiento, su psicología...?. Demasiadas preguntas, demasiadas dudas y demasiadas inconcreciones todavía.

La edición genética en embriones humanos despierta importantes preguntas éticas sobre los límites de la manipulación genética y el potencial para prácticas de tipo eugenésico. En el futuro, podría ser posible aplicar la edición genética en tratamientos de alteraciones genéticas, pero será necesario un marco regulatorio claro, preciso y ético para evitar usos indebidos. Además, hay que recordar que, hasta el momento, la tecnología y la práctica clínica del diagnóstico prenatal han demostrado más eficacia en abordar un enfoque eugenésico del síndrome de Down (y, en consecuencia, su aborto generalizado y mayoritario) que en los avances para eliminar sus limitaciones y mejorar su condición humana.

Así que, bienvenida sea la investigación. Ojalá que futuros avances nos abran más posibilidades, pero, como siempre en el ámbito del síndrome de Down, sensatez, cautela y mirada larga. Centrémonos en pensar cómo avanzar y mejorar hoy la vida real de las personas con síndrome de Down y dejemos que las utopías aún por llegar sobre la cura génica del síndrome de Down vayan convirtiéndose progresivamente en hechos. El viejo saber popular de “más vale pájaro en mano que ciento volando” aquí nos aportará tranquilidad y perspectiva.

Agustín Matía. Director gerente de DOWN ESPAÑA / José M^a Borrel. Asesor médico de DOWN ESPAÑA

Fuentes (simplificadas y extraídos parcialmente de):

- (1) Laura Guio. “Edición genética mediante CRISPR-Cas9 elimina el cromosoma 21 adicional en células con síndrome de Down”. Revista Medicina y Salud Pública <https://medicinaysaludpublica.com/noticias/genetica/edicion-genetica-mediante-crispr-cas9-elimina-el-cromosoma-21-adicional-en-celulas-con-sindrome-de-down/26474>
- (2) Nicolás Jouve y Julio Tudela. “¿Es posible silenciar un cromosoma 21 en el síndrome de Down?”. Observatorio de Bioética-Universidad Católica de Valencia “San Vicente Mártir” <https://www.observatoriobioetica.org/2025/03/es-posible-silenciar-el-cromosoma-21-en-el-sindrome-de-down/10003647>