

COMENTARIO

El cambio en los paradigmas y mediciones de la salud, de acuerdo con los conceptos internacionalmente adoptados, nos lleva a la necesidad de cambiar los focos de intervención en nuestros tratamientos a niños con síndrome de Down, en el sentido de acentuar la participación y la adquisición de habilidades específicas y funcionales. Dado que aumenta la proporción de personas con síndrome de Down que viven en sus domicilios y viven más años, esta independencia funcional se convierte en un elemento vital para su calidad de vida.

El hecho de que la función aumente de forma continuada con la edad, si se ha proporcionado esta intervención, da mayor relieve a la necesidad de que la intervención en los niños se esfuerce por mejorar las funciones del cuerpo y ponga su máximo interés en conseguir la adquisición de las habilidades funcionales que permitirán incrementar la participación en actividades apropiadas a su edad. No parece demostrarse una parada o estabilización en estas adquisiciones, por lo que hemos de revisar nuestra vieja concepción sobre el potencial funcional y educativo de los niños con síndrome de Down.

Animamos, pues, a que los responsables de llevar a la práctica la formación de los niños con síndrome de Down tengan en cuenta estas posibilidades y mantengan como referente de futuro la necesidad de potenciar la formación funcional, adaptativa y participativa, a partir de la realidad individual de cada niño.

¿Por qué las personas con síndrome de Down son más sensibles a la toxicidad de las antraciclina?

James L. Kalabus, Carrie C. Sanborn, Raqueeb G. Jamil, Quiuying Cheng, Javier G. Blanco

Drug Metabolism Disposition 2010, August 20.
[doi:10.1124/dmd.110.035550](https://doi.org/10.1124/dmd.110.035550)

RESUMEN

Diversos fármacos con estructura ‘antraciclina’ son utilizados para el tratamiento habitual de algunos cánceres y leucemias. Una de las reacciones adversas de las antraciclina es la cardiotoxicidad que consiste en la aparición de insuficiencia cardíaca, por lesión tóxica del miocardio (miocardiopatía). Se piensa que la causa de esta lesión se debe, no a las antraciclina como tales, sino a sus metabolitos alcohólicos C-13 que son producidos por la acción de la enzima carbonil reductasa 1 (CBR1).

Se ha comprobado que las personas con trisomía 21, y concretamente los niños con leucemia, tienen un mayor riesgo de presentar esta miocardiopatía producida por las antraciclina. El gen de la CBR1 se encuentra en el cromosoma 21 por lo que cabe pensar que se encuentra sobreexpresado en las personas con síndrome de Down y, en consecuencia, se producirían más metabolitos alcohólicos tóxicos de las antraciclina en los pacientes que han de recibir estos fármacos para tratar el cáncer. Esa podría ser la causa de que estas personas sean más sensibles a la acción tóxica de estos fármacos.

Para profundizar en esta cuestión, el presente trabajo de investigación se propuso analizar si la enzima CBR1 se encuentra aumentada en el corazón de donantes con síndrome de

Down, y si la actividad de esta enzima para metabolizar un fármaco con estructura de 'antraciclina', la daunorubicina, se encuentra aumentada en estos corazones, en comparación con la de los corazones de donantes que no tienen síndrome de Down.

Para ello compararon los datos obtenidos en 4 corazones de donantes con síndrome de Down (corazones-SD) frente a los obtenidos en 15 corazones de donantes sin síndrome de Down (corazones no-SD). La actividad del gen CBR1 fue medida a través de la presencia de su mRNA CBR1 y de los niveles de la proteína correspondiente CBR1. Los corazones-SD mostraron una expresión del mRNA CBR1 que fue 1,8 veces mayor que en los corazones no-SD. Y los niveles de proteína CBR1 fue 1,9 veces mayor en los corazones-SD que en los no-SD. De forma equivalente, la actividad de la enzima CBR1 para metabolizar a la 'antraciclina' daunorubicina en su derivado daunorubicinol fue 1,7 veces mayor en los corazones-SD que en los no-SD.

Los resultados muestran, por tanto, que los corazones-SD presentan una mayor actividad de la enzima CBR1 capaz de convertir la daunorubicina en su metabolito potencialmente tóxico, el daunorubicinol. En consecuencia, los pacientes con síndrome de Down sometidos a la acción de la daunorubicina para su tratamiento de cáncer o de leucemia pueden tener mayores niveles del derivado tóxico en su corazón, y ser por tanto más sensibles a la toxicidad de este fármaco. El grado de incremento en los niveles de expresión (mRNA CBR1, proteína CBR1 y actividad de la CBR1) en los corazones-SD es próxima a 1,5 (relación 3/2), lo cual indica que se debe al factor de dosis génica: existen 3 copias del gen en los corazones-SD en lugar de las 2 propias de los corazones no-SD.

COMENTARIO

El estudio aquí resumido es un ejemplo sencillo de cómo indagar sobre aspectos importantes relativos al síndrome de Down; en este caso, la mayor sensibilidad a la toxicidad provocada por algunos medicamentos, que se explica por la mayor actividad de una enzima como consecuencia de haber una mayor carga del gen responsable de la síntesis de esa enzima. Esto no significa que no haya que administrarlos, si resultan necesarios, sino que habrá que ser más cuidadosos con la dosificación.

El estudio suscita otro tema de interés, como es reflexionar sobre si una persona con síndrome de Down puede o no donar órganos (incluida la sangre). El trabajo muestra que un órgano de una persona con síndrome de Down, en este caso el corazón, contiene células trisómicas que sobreexpresan los genes que son activos en ese particular órgano (en este caso el CBR1). En el grado en que esa sobreexpresión puede ocasionar una alteración en la función del órgano, no parece que sea prudente donar ese órgano a otra persona pues puede trasplantar un órgano en sí mismo deficiente.