SÍNDROME DE DOWN - CUADERNOS DE ACTUALIDAD, 19

PROMOVER LA EXCELENCIA INVESTIGADORA SOBRE EL SÍNDROME DE DOWN

Actas de la 5ª Conferencia Internacional de la Trisomy 21 Research Society



FUNDACION IBEROAMERICANA DOWN21

Promover la excelencia investigadora sobre el síndrome de Down

Actas de la 5ª Conferencia Internacional de la Trisomy 21 Research Society

Colección Cuadernos de Actualidad
Director: Jesús Flórez
Fundación Iberoamericana Down21
www.down21.org

**Promover la excelencia investigadora sobre el síndrome de Down:
Actas de la 5ª Conferencia Internacional de la Trisomy 21 Research Society**

© **Fundación Iberoamericana Down21**

Edita: Fundación Iberoamericana Down21
Santander 2026

Realiza:
Consultores Initier S.L., Santander

La publicación de este Cuaderno ha sido patrocinada por el Colegio de Médicos de Cantabria.

SUMARIO

Presentación 7
Promover la excelencia investigadora sobre el síndrome de Down: Actas de la 5ª Conferencia Internacional de la Trisomy 21 Research Society 11
Resumen 13
Introducción 15
Modelos experimentales 21
Fortalezas y limitaciones de los modelos de investigación de la Trisomía 21 21
Modelos de roedores del síndrome de Down 22
Mecanismos genómicos y epigenéticos 24
Más allá de la hipótesis de la dosis génica 24
Terapias génicas 25
Mecanismos moleculares y celulares 27
Desarrollo del corazón y defectos cardíacos 27
Biología progeroide 27
Cognición y conducta 30
Mediciones de resultados cognitivos 30
Trastorno de Regresión del Síndrome de Down 31
Neurodegeneración y envejecimiento 33
Sueño, epilepsia y cognición 33
Abordajes de carácter ómico en la progresión de la EA 34
Patología cerebrovascular 35
Enfermedades concomitantes 37
La salud metabólica 37
La disfunción hepática 38
DYRK1A y comorbilidades relacionadas 39
Disregulación hematopoyética 40
Intervenciones terapéuticas 43
Terapias inmunomoduladoras 43
Sesión de la Industria 43
Mejorías en la atención, el diagnóstico y la evaluación 45
Mejorías en la atención y los cuidados 45
Diagnóstico y Evaluación 45
Biomarcadores de neuroimagen avanzados 47
La progresión clínica y la acumulación de biomarcadores 48

Fortalecimiento de capacidades internacionales en el SD 50
Ciencia y sociedad 51
Participación de la familia y la comunidad 56
Premios 58
Premio a la Trayectoria Profesional “Montserrat Trueta” ...58
Premios a Tesis Doctorales 58
Premios a Pósteres 59
Apoyo y formación a jóvenes investigadores 61
Conclusiones y perspectivas para el futuro 62
Referencias 64

PRESENTACIÓN

Este Cuaderno de Actualidad ofrece una exposición precisa del desarrollo de la 5ª Conferencia Internacional de la *Trisomy 21 Research Society* (T21RS), cuyo lema fue "Promover la excelencia investigadora sobre el síndrome de Down". Esta Sociedad internacional de investigación sobre la Trisomía 21, manifestada en el síndrome de Down, se fundó en 2014 por iniciativa de Mara Dierssen (España), Jean Maurice Delabar (Francia) y Roger Reeves (EE.UU.), con la misión de promover una investigación traslacional, colaborativa y de alta calidad sobre el síndrome de Down (SD). Hasta entonces, múltiples reuniones, convocadas por diversas entidades privadas y públicas, locales, nacionales e internacionales relacionadas con el síndrome de Down, se habían diseminado de manera individual por diferentes ciudades y países. Y ciertamente contribuyeron a incrementar muy notablemente el conocimiento de la problemática asociada a este síndrome, con reconocida mejoría en la salud y calidad de vida de las personas con SD. Los creadores de T21RS tomaron conciencia de la necesidad de aunar esfuerzos para potenciar la comunicación internacional a través de una entidad única y común, y de esa manera potenciar la co-participación y la información en un momento en que los instrumentos intercomunicativos están en pleno desarrollo. Así es como se abordan estudios e investigaciones plurinacionales con excelentes resultados de carácter teórico y práctico.

Uno de los medios de que dispone la T21RS para mejor desarrollar sus objetivos es la celebración bianual de las Conferencias Internacionales sobre el SD. Esta 5ª Conferencia Internacional fue celebrada en Roma en 2024, y es ahora cuando nos ofrece, mediante la publicación de estas Actas, un amplio y extenso compendio de los temas analizados por cerca de 500 científicos de 26 países de 5 continentes, con más de 900 asistentes en total, incluyendo familias y cuidadores. Porque una de las especiales características de la T21RS es, precisamente, su permanente propósito de facilitar la comunicación del científico, del médico, del educador, con quienes son objeto de su profesión e investigación: las personas con síndrome de Down,

su familia, la sociedad. La sociedad italiana hizo un espléndido esfuerzo por facilitar esta interacción, como se podrá apreciar en la lectura de este Cuaderno.

Como se comprende fácilmente, el contenido del Cuaderno es complejo y en ocasiones altamente especializado, por la necesidad de exponer los más recientes avances científicos en disciplinas diversas. Se apreciará la frecuencia con que se presenta el propósito y método seguido en un estudio, sin que se expongan los resultados obtenidos, teniendo que recurrir a la cita del trabajo ya publicado en una revista especializada, fácil de identificar y de conseguir mediante los actuales sistemas telemáticos.

A lo largo de la lectura de las Actas se aprecia una especie de atmósfera participativa que envuelve a las ponencias, los conferenciantes y los asistentes, a saber: la necesidad de incorporar a las personas con síndrome de Down y a sus cuidadores en el proceso de la investigación. Hasta ahora el objetivo era conseguir su permiso para que participara como protagonista, indispensable pero pasivo, en el estudio. Actualmente, la convicción va más allá: la necesidad de que participen activamente en la preparación y metodología del estudio y en su realización, lógicamente en función de las capacidades, conocimientos y disponibilidades de cada uno, el individuo con SD y sus cuidadores. El cambio es considerable, pero todos saldrán ganando.

Otro beneficio expuesto en la Conferencia es la magnitud de la intercomunicación entre grupos investigadores de diferentes países: la creación y disponibilidad de bancos de material biológico común, la realización conjunta del estudio siguiendo la misma preceptiva y, por supuesto, la permanente conversación a la hora de analizar los resultados que se van consiguiendo hasta llegar a la fase final de mostrar materialmente los resultados conseguidos.

La publicación de estas Actas se ha expuesto en la literatura internacional cuando ya ha tenido lugar la 6ª Conferencia internacional de la T21DS. No se piense por ello que su contenido está anticuado; todo lo contrario. Los distintos grupos investigadores continúan avanzando en sus propias líneas de trabajo, basándose en sus resultados y conocimientos previamente obtenidos. Lo expuesto aquí ofrece una idea cabal de la diversidad y amplitud con que la investigación relacionada con la biología y vida de la persona con síndrome de Down está madurando y alcanzando cotas de gran calidad.

Es de destacar y felicitar a los organizadores italianos por las facilidades dadas a las familias y asociaciones de apoyo para que pudieran participar en las reuniones generales si lo deseaban, y compartir preocupaciones, intereses y logros en las sesiones explícitamente dedicadas a ellas. Hicieron así realidad uno de los principios y objetivos fundacionales de la Sociedad Internacional T21.

Fundación Iberoamericana Down21

Promover la excelencia investigadora sobre el síndrome de Down

Actas de la 5ª Conferencia Internacional de la Trisomy21 Research Society

Fabio Di Domenico, Marzia Perluigi, Antonella Tramutola, Maria Giulia Bacalini, Daniella Balduino Victorino, Isabel Barroeta, Renata Bartesaghi, Angelo Carfì, María Carmona-Iragui, Ann D. Cohen, Alberto C.S. Costa, Floriana Costanzo, Mara Dierssen, Lauren Dunn, Marco Emili, Edward J. Evans Jr, Clíona Farrell, Lisi Flores-Aguilar, Abi Fukami-Gartner, Sandra Giménez, Ann-Charlotte Granholm, Thessa Hilgenkamp, Antonella Izzo, Sharon J. Krinsky-McHale, Laura del Hoyo Soriano, Laurent Meijer, Bill Mobley, Ivan P. Moskowitz, Dean Nizetic, Jonathan Pierce, Lauren T. Ptomey, Angela L. Rachubinski, Anne-Sophie Rebillat, Randall Roper, Jonathan D. Santoro, Brian G. Skotko, Fiorenza Stagni, Andre Strydom, Louis Valay, Shahid Zaman, Bruna Lancia Zampieri, the Trisomy 21 Research Society Executive Board, Marie-Claude Potier, Eugenio Barone

Promoting Research Excellence in Down Syndrome: Proceedings of the 5th International Conference of the Trisomy 21 Research Society.
NeuroMolecular Medicine (2026) 28:34 https://doi.org/10.1007/s12017-026-08921-0

RESUMEN

El síndrome de Down (SD), o trisomía 21 (T21), representa la causa genética más común de discapacidad intelectual en todo el mundo y está asociado con una amplia gama de afecciones médicas, del desarrollo y neurodegenerativas, incluida una predisposición universal a la enfermedad de Alzheimer (EA) de inicio temprano. Desde su creación en 2014, por iniciativa de la española **Mara Dierssen** (España), **Jean- Maurice Delabar** (Francia) y **Roger Reeves** (EE.UU.), la *Trisomy 21 Research Society*, (T21RS, Sociedad de Investigación de la Trisomía 21) ha acogido y proporcionado un foro global para avanzar en la investigación del SD en diversas disciplinas y para promover iniciativas traslacionales con el fin de mejorar la salud y la calidad de vida. Cada dos años, la T21RS organiza un encuentro científico internacional que reúne a investigadores, médicos, autogestores, familias y entidades interesadas de la industria. En 2024, tuvo lugar la 5.ª Conferencia Internacional de la T21RS en Roma, Italia, del 5 al 8 de junio, bajo el lema

"Promover la Excelencia en la Investigación del Síndrome de Down".

El encuentro reunió a cerca de 500 científicos de 26 países de cinco continentes, y a más de 900 asistentes en total, incluyendo familias y cuidadores. El programa científico contó con 5 conferencias magistrales, 2 reuniones satélite, 17 simposios, 7 nanosimposios, 2 talleres y 1 sesión centrada en la industria, sumando más de 150 presentaciones orales. Se presentaron más de 230 resúmenes en formato de póster.

La conferencia abarcó investigaciones que estudiaron distintos aspectos a lo largo de toda la vida de las personas con SD. Abordaron los siguientes temas:

- regulación genómica y epigenética,
- mecanismos moleculares y celulares,
- modelos preclínicos y experimentales,
- cognición y comportamiento,
- neurodesarrollo, envejecimiento y neurodegeneración,
- afecciones médicas comórbidas,
- intervenciones terapéuticas.

Se establecieron igualmente sesiones dedicadas al desarrollo de capacidades en la investigación del SD y al compromiso social.

De manera significativa, la T21RS promovió la inclusión mediante la aportación de 60 becas para que jóvenes investigadores pudieran acudir a la Conferencia, la concesión de ayudas para el cuidado de niños durante ella y la organización de un programa de dos días para familias y cuidadores en colaboración con asociaciones italianas de SD.

Esta Acta resume los principales aspectos científicos destacados de la 5.ª Conferencia Internacional de la T21RS, reflejando los últimos avances en la biología del SD, la investigación clínica, el desarrollo de biomarcadores y la innovación terapéutica.

INTRODUCCIÓN

La Sociedad de Investigación de la Trisomía 21 (*Trisomy 21 Research Society, T21RS*) se fundó en 2014 por iniciativa de **Mara Dierssen** (España), **Jean Maurice Delabar** (Francia) y **Roger Reeves** (EE.UU.), con la misión de promover una investigación traslacional, colaborativa y de alta calidad sobre el síndrome de Down (SD). Desde entonces, la T21RS se ha convertido en una red internacional que es líder de científicos, médicos e instituciones interesadas, dedicadas a mejorar la salud y la calidad de vida de las personas con SD a lo largo de toda su vida. Cada dos años, la Sociedad organiza un Congreso internacional que ofrece una plataforma única para presentar ciencia de vanguardia, fomentar colaboraciones y comprometerse con las familias y los auto-gestores (Delabar et al., 2016; Flores-Aguilar et al., 2025; Reeves et al., 2019).

La 5.ª Conferencia Internacional de la T21RS se celebró en Roma, Italia, del 5 al 8 de junio de 2024, bajo el lema "Promover la Excelencia en la Investigación del Síndrome de Down". Esta edición, que celebró el 10º aniversario de la reunión bienal, marcó la conferencia más grande de la T21RS hasta la fecha, con 500 científicos en representación de 26 países y más de 900 asistentes en total, incluyendo familias, cuidadores y representantes de la industria (Fig. 1).

Al celebrar el décimo aniversario de la Sociedad de Investigación de la Trisomía 21, el encuentro de Roma marcó un hito en la evolución de este campo. La escala de participación, la amplitud de los temas científicos y el fuerte compromiso de las familias, las instituciones y los socios de la industria reflejaron la transición de la T21RS desde ser una red de investigación emergente a convertirse en una infraestructura internacional estructurada para la investigación del SD, con un creciente impacto traslacional y social.

El programa científico fue extenso e incluyó:

- 5 conferencias magistrales
- 2 reuniones satélite
- 17 simposios
- 7 nanosimposios
- 2 talleres
- 1 sesión de la industria dedicada a ensayos clínicos en SD

Countries	Attendees
United States	206
Italy	87
United Kingdom	46
France	41
Spain	35
Brazil	6
Croatia	6
Germany	5
India	5
Australia	4
Israel	4
Canada	3
Japan	3
Portugal	3
Switzerland	3
Others	42

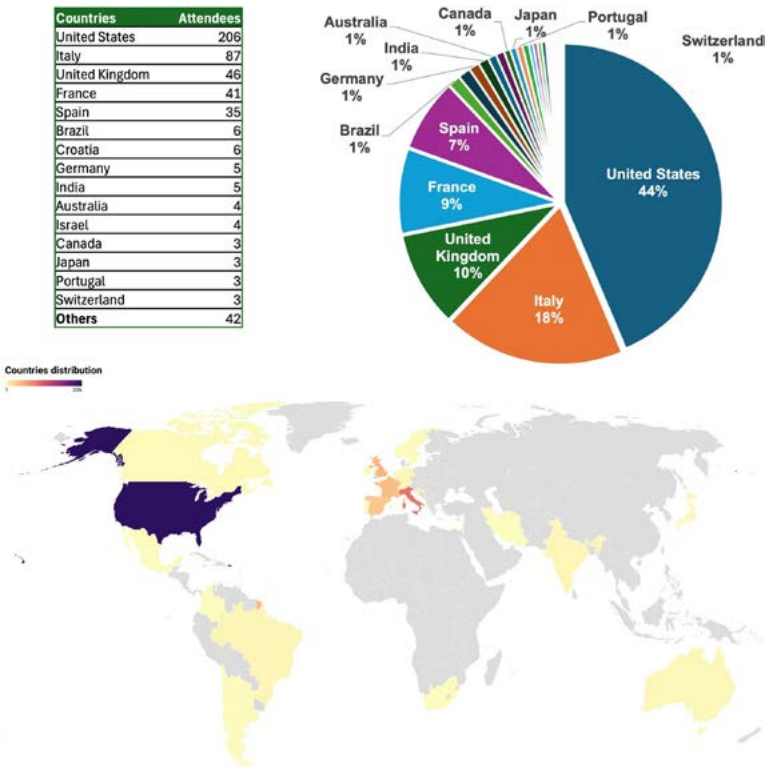


Fig. 1. Número de asistentes a la 5ª Conferencia Internacional de la T21RS y su distribución por países.

En total, se realizaron más de 150 presentaciones orales y se presentaron alrededor de 230 resúmenes en formato de póster, abarcando múltiples dominios desde los mecanismos básicos hasta la traslación o aplicación clínica.

Además del programa científico, la conferencia priorizó la inclusión y el desarrollo de capacidades, otorgando 60 becas para apoyar a jóvenes investigadores, brindando ayudas para el cuidado de niños y ofreciendo instalaciones dedicadas para permitir la participación de investigadores con familias. Un programa familiar de dos días, organizado en colaboración con asociaciones italianas (AIPD, Coordown y ANFASS), involucró a más de 400 miembros de familias a través de seminarios, talleres prácticos y consultas médicas, lo que subraya el impacto social que promovió esta conferencia.

Las siguientes secciones ofrecen una visión detallada de los aspectos científicos más destacados de la reunión de Roma, organizados por áreas temáticas principales: Modelos Experimentales; Mecanismos Genómicos y Epigenéticos; Mecanismos Moleculares y Celulares; Cognición y Comportamiento; Neurodegeneración y Envejecimiento; Neurodesarrollo; Enfermedades Coexistentes; Intervenciones Terapéuticas; Diagnóstico y Evaluación; y Desarrollo de la Capacidad Internacional del SD (Tabla 1).

Tabla 1: Simposios dentro de cada área temática y conferenciantes participantes

TEMA	TÍTULO DEL SIMPOSIO	CONFERENCIANTES
Mecanismos genómicos y epigenéticos	Más allá de la hipótesis de la dosis génica en la trisomía 21	Stylianos Antonarakis (Suiza); Giuseppe Testa (Italia); Cesar Sierra (España); María Martínez de Lagrán (España)
	¿Es la terapia génica una perspectiva en el síndrome de Down?	Alberto Auricchio (Italia); Antonella Izzo (Italia); Yasuji Kitabatake (Japón); Stefan Pinter (EE. UU.)
Mecanismos moleculares y celulares	Desarrollo cardíaco y enfermedad en el síndrome de Down	Andreia Bernardo (Portugal); Roger Reeves (EE. UU.); Victor Tybulewicz (Reino Unido); Ivan Moskowitz (EE. UU.)
	Comprensión de la biología progeroide del síndrome de Down a lo largo de la vida	Maria Giulia Bacalini (Italia); Bernard Khor (EE. UU.); Dean Nižetić (Reino Unido); Arturo Bujarrabal-Dueso (Alemania)
Modelos experimentales	Fortalezas y limitaciones de los modelos de investigación de la trisomía 21 (Comité preclínico)	Jon Pierce, EE. UU.; Summer Thyme, EE. UU.; Aoife Murray, Reino Unido; Eugene Yu, EE. UU.; Sylvia Pérez, EE. UU.

	Modelos de roedores del síndrome de Down: consideraciones presentes y futuras	Randall Roper (EE. UU.); Tarik Haydar (EE. UU.); Mara Dierssen (España); Yann Herault /Francia)
Cognición y comportamiento	Medidas de resultados cognitivos en el síndrome de Down a lo largo de la vida	Anna Esbensen (EE. UU.); Leonard Abbeduto (EE. UU.); Hailey Van Vorce (EE. UU.); Laura del Hoyo Soriano (España)
	Biomarcadores clínicos y neurodiagnósticos en el trastorno de regresión del síndrome de Down: implicaciones diagnósticas y terapéuticas	Cathy Franklin (Australia); Diego Real de Asúa (España); Stephanie Santoro (EE. UU.); Jonathan Santoro (EE. UU.)
Neurodegeneración y envejecimiento	La relación entre el sueño, la epilepsia y la cognición en el síndrome de Down	Floriana Costanzo (Italia); Sandra Giménez (España); María Carmona-Iragui (España); Fedele Dono (Italia); Charles Hoeffer (EE. UU.); Chiara Berteotti (EE. UU.)
	Comprensión de la enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down mediante enfoques ómicos en biomuestras humanas	Mark Mapstone (EE. UU.); Vivek Swarup (EE. UU.); Cliona Farrell (Reino Unido); Olivia Belbin (España)
	Interacción entre la enfermedad de Alzheimer y la patología cerebrovascular en personas con síndrome de Down	Louis Valay (Francia); Lisi Flores-Aguilar (EE. UU.); Adam M. Brickman (EE. UU.); Donna Wilcock (EE. UU.)
Enfermedades concurrentes	Salud metabólica en personas con síndrome de Down: causas, consecuencias y tratamiento	Leda Bianchi (Reino Unido); Lauren Ptomey (EE. UU.); Victoria Fleming (EE. UU.); Amy Bodde (EE. UU.)
	Desregulación hematopoyética en personas con síndrome de Down	Irene Roberts (Reino Unido); Edward Evans Jr. (EE. UU.); Shai Izraeli (Israel); Karen Rabin (EE. UU.)

	El papel de DYRK1A en el síndrome de Down y comorbilidades relacionadas: ¿qué hay de nuevo?	Daniella Balduino Victorino (Francia); Julien Caillette (Francia); Stella Chou (EE. UU.); Hidehiro Suginobe (Japón); Jamiley Movassat (Francia); Laurent Meijer (Francia)
	Disfunción hepática en el síndrome de Down	Lauren Dunn (EE. UU.); G. William Wong (EE. UU.); April Adams (EE. UU.); Diletta Valentini (Italia)
Intervención terapéutica	Terapias inmunomoduladoras en el síndrome de Down	Angela Rachubinski (EE. UU.); Jonathan Santoro (EE. UU.); Jessica Bloom (EE. UU.); Joaquin Espinosa (EE. UU.)
	Sesión de la industria Panel 1: Ensayos clínicos en curso en el síndrome de Down	Pier-Vincenzo Piazza (AELIS Pharma); Laurent Meijer (Perha Pharmaceuticals); Laura Cancedda (IMA Therapeutics)
	Sesión de la industria Panel 2: Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down	Andrea Pfeifer (AC Immune); James Hendrix (Lilly); Patrick Kesslak (Alzheon)
Avances en la atención, el diagnóstico y la evaluación	Estilos de vida saludables, evaluaciones clínicas y deterioro cognitivo en personas con síndrome de Down (Comité clínico)	Nicolas M. Oreskovic (EE. UU.); Brian Skotko (EE. UU.); Stephanie Santoro (EE. UU.); Sigan L. Hartley (EE. UU.); Shahid Zaman (Reino Unido); André Strydom (Reino Unido)
	Desde el feto hasta la vejez: biomarcadores avanzados de neuroimagen y su poder predictivo para los resultados cognitivos a lo largo de la vida en el síndrome de Down	Abi Fukami-Gartner (EE. UU.); Nancy Raitano Lee (EE. UU.); Fedal Saini (Reino Unido); Herminia Diana Rosas (EE. UU.)
	Avances recientes en la comprensión de la enfermedad de Alzheimer	Sharon J. Krinsky-Mchale (EE. UU.); Laura Videla Toro (España); Sigan L. Hartley

	en adultos con síndrome de Down: identificación de la progresión clínica y la acumulación de biomarcadores	(EE. UU.); Patrick Lao (EE. UU.)
Desarrollo de capacidades a nivel internacional en SD	Taller 1: Desarrollo de ecosistemas de datos para la investigación colaborativa del síndrome de Down en la era de la inteligencia artificial	Angelo Carfi (Italia); Huiqing Li (EE. UU.); Joaquín Espinosa (EE. UU.); Micah Donovan (EE. UU.); Giuseppe Ramacieri (Italia); Pietro Lió (Reino Unido)
	Taller 2: Programas de investigación internacionales para abordar las condiciones concurrentes en el síndrome de Down: barreras y facilitadores	André Strydom (Reino Unido); Alberto Bacci; Marie-Claude Potier (Francia); Yann Herault (Francia); Ben Handen y Elizabeth Head (EE. UU.); Rafael de la Torre (España); Orestes Forlenza (Brasil)

MODELOS EXPERIMENTALES

Modelar el síndrome de Down en sistemas preclínicos es fundamental para desentrañar los fundamentos genéticos, celulares y moleculares de la trisomía 21 (T21) y para evaluar posibles intervenciones terapéuticas.

Fortalezas y limitaciones de los modelos de investigación de la Trisomía 21

El Comité Preclínico de la T21RS organizó un simposio, previo a la reunión, en el que se destacaron las fortalezas y limitaciones de los sistemas modelo, que van desde invertebrados hasta vertebrados y modelos celulares de origen humano. **Jon Pierce** (EE. UU.) presentó *Caenorhabditis elegans* como un sistema manejable para la eliminación sistemática (*knockout*) y la evaluación de la sobreexpresión de genes del cromosoma 21 humano (Hsa21) (Nordquist et al., 2018). Su trabajo reveló genes poco estudiados relacionados con el síndrome de Down que participan en la transmisión sináptica y la guía axonal, e identificó límites de expresión para genes sensibles a la duplicación que se conservan tanto en el gusano como en el ser humano. **Summer Thyme** (EE.UU.) analizó *Danio rerio* (pez cebra) como un modelo vertebrado eficiente para estudiar ortólogos genéticos de la T21. El pez cebra ofrece una alta conservación genética, desarrollo externo, transparencia óptica y ventajas de rendimiento frente a los sistemas murinos, lo que proporciona oportunidades únicas para estudios funcionales. **Aoife Murray** (Reino Unido) se centró en las células madre pluripotentes inducidas (iPSC) y los organoides, señalando que, hasta la fecha, los organoides neurales han sido los más utilizados en la investigación del SD. Destacó la relevancia de los nuevos estándares internacionales para la investigación con células madre y resaltó cómo los organoides cerebrales pueden recapitular fenotipos neuroevolutivos tempranos de la T21 (trisomía 21). **Eugene Yu** (EE.UU.) presentó los últimos avances en modelos de ratón y rata para el SD, describiendo cómo las nuevas estrategias de ingeniería genética están mejorando el análisis de las contribuciones de la dosis génica y los efectos de un cromosoma adicional más allá de la dosis por sí sola. Estos nuevos modelos permiten un mapeo más preciso de las relaciones genotipo-fenotipo (Duchon et al., 2022; Kazuki et al., 2022; Xing et al., 2023). **Sylvia**

Pérez (EE.UU.) subrayó la importancia del tejido cerebral humano *post mortem* de personas con SD, considerado el estándar de oro para los estudios de neuropatogénesis. Describió la creación del *Consorcio del Biobanco del Síndrome de Down*, un esfuerzo colaborativo a nivel mundial para recolectar y ofrecer muestras cerebrales *post-mortem* de alta calidad de individuos con SD para la comunidad científica (Aldecoa et al., 2024). La sesión concluyó con una mesa redonda muy dinámica que enfatizó la naturaleza complementaria de los modelos animales, celulares y de organoides. Los ponentes también destacaron la necesidad urgente de contar con recursos de biobancos de SD accesibles y estandarizados para acelerar la investigación traslacional.

Modelos de roedores del síndrome de Down

Los modelos de roedores han sido indispensables para caracterizar la relación genotipo-fenotipo en el SD y para proponer terapias basadas en la etiología para las condiciones médicas asociadas al SD. Existen muchos modelos de roedores para el SD, y el uso cuidadoso de éstos es fundamental para avanzar en nuestro conocimiento de la afección. En un simposio dedicado a este tema, los ponentes revisaron los últimos avances en la modelización del SD en roedores. **Randall Roper** (EE.UU.) analizó cómo los modelos de ratón para el SD recapitulan algunos fenotipos esqueléticos y neuroevolutivos específicos de cada sexo observados en personas con SD (Hawley et al., 2024; LaCombe et al., 2024). Aseguró que comprender las diferencias etiológicas entre los sexos será importante para desarrollar tratamientos específicos según el sexo que mejoren la vida de las personas con SD. **Tarik Haydar** (EE.UU.) presentó datos que muestran diferencias en los fenotipos neuroevolutivos prenatales entre el nuevo modelo de ratón TcMAC21 y los humanos, y comparó los cambios en el desarrollo con los observados en humanos. Demostró que las alteraciones en la actividad de tipos específicos de células precursoras conducían a una composición neuronal alterada en las capas neocorticales superficiales, proporcionando una comprensión temporal de lo que podría ocurrir en los seres humanos. **Mara Dierssen** (España) destacó la importancia de los factores sociales y ambientales en la configuración de los fenotipos conductuales en modelos de ratón para el SD (Fruc-

tuoso et al., 2023; Sierra et al., 2021; Wahl et al., 2024). Enfatizó que pequeños cambios ambientales, como la dieta, el número de ratones trisómicos por jaula, o la experiencia, o el sexo del experimentador, pueden alterar significativamente los fenotipos asociados al SD observados en ratones, y que se requiere una consideración minuciosa para minimizar las influencias ambientales en la variación fenotípica y poder, así, trasladar estos comportamientos a los humanos. **Yann Herault** (Francia) presentó el estado actual de las manipulaciones genéticas de vanguardia tanto en modelos de ratón como de rata para el SD con el fin de definir la relación gen-fenotipo en el SD. Abogó por el uso y desarrollo de nuevos y mejores modelos de ratón para reflejar con mayor precisión los genes triplicados y los diversos fenotipos observados en personas con SD (Duchon et al., 2022; Lanzillotta et al., 2024). Además, señaló que los tratamientos deberían probarse en varios modelos, incluyendo el modelo de SD más completo.

Estos nuevos enfoques resaltaron consideraciones esenciales para la modelización del SD en roedores. En conjunto, estas contribuciones subrayaron el papel indispensable de los modelos experimentales para descifrar la fisiopatología del SD. Destacaron la importancia de los enfoques entre especies, las prácticas estandarizadas y los recursos de biobancos para garantizar la reproducibilidad y la relevancia traslacional.

Un nanosimposio específico se centró en comprender los mecanismos subyacentes a la enfermedad de SD-EA (síndrome de Down y enfermedad de Alzheimer) en modelos de roedores. En el nanosimposio, los ponentes analizaron los recursos disponibles en el Laboratorio Jackson y su importancia diferencial en los estudios sobre la obesidad, el sistema neuroinmune y la neurodegeneración de tipo EA.

MECANISMOS GENÓMICOS Y EPIGENÉTICOS

La regulación genómica y epigenética representa un campo en rápida evolución en la investigación del SD. Más allá de la hipótesis clásica de la dosis génica, nuevos datos demuestran que la trisomía 21 altera la arquitectura del genoma, la accesibilidad de la cromatina y la estabilidad epigenómica, con consecuencias que se extienden más allá del cromosoma 21 humano (Hsa21). Estos hallazgos abren nuevas perspectivas para comprender los fenotipos del SD y explorar terapias dirigidas.

Más allá de la hipótesis de la dosis génica

Un simposio se dedicó a evaluar los factores desencadenantes y los mecanismos que van más allá de la hipótesis de la dosis génica en la trisomía 21. De hecho, aunque la base cromosómica del SD se conoce desde hace casi un siglo, sus consecuencias moleculares siguen sin comprenderse por completo. Enfoques recientes de transcriptómica unicelular han revelado alteraciones en la expresión génica altamente específicas de cada tipo celular, lo que desafía la visión simplista de los efectos uniformes de la dosis. **Stylianos Antonarakis** (Suiza) demostró que la T21 provoca una alteración de la expresión génica en todo el genoma mediante la modificación de la remodelación de la cromatina y la organización nuclear (Letourneau et al., 2014). **Giuseppe Testa** (Italia) presentó su trabajo centrado en la "Dosis génica en cuatro dimensiones", utilizando la desconvolución espaciotemporal para comprender cómo las variaciones en el número de copias (CNV) afectan el neurodesarrollo humano (Zanella et al., 2019). **César Sierra** (España) presentó datos del hipocampo de ratones trisómicos (Ts65Dn y Dp16), mostrando reducciones globales en la acetilación de la histona H3 y una menor accesibilidad de la cromatina en los promotores génicos. Sorprendentemente, el tratamiento con el inhibidor de la histona desacetilasa, SAHA, restauró la expresión génica regular y rescató los déficits de memoria, lo que implica a la acetilación de histonas como una diana terapéutica (Sierra et al., 2024). **María Martínez de Lagrán** (España) destacó un aumento de la actividad de los retrotransposones, particularmente de los elementos LINE-1, en modelos trisómicos. El tratamiento con lamivudina, un inhibidor de la transcriptasa

inversa, mejoró el rendimiento cognitivo, normalizó la expresión de varios genes trisómicos y redujo la desregulación de LINE-1, lo que sugiere que la retrotransposición contribuye a la neuropatología del SD (Martínez de Lagrán et al., 2022). En conjunto, estos resultados amplían el modelo clásico de dosis génica, señalando la dinámica de la cromatina, la arquitectura del genoma y la actividad de los elementos transponibles como impulsores clave de los fenotipos del SD.

Terapias génicas

Otro simposio emblemático exploró el potencial de la terapia génica y la edición del genoma para corregir las vías sensibles a la dosificación en el SD. **Alberto Auricchio** (Italia) presentó estrategias novedosas de terapia génica, incluidos vectores virales adenoasociados (AAV) duales capaces de transportar material genético más grande o de editar loci genómicos in vivo, superando las limitaciones tradicionales de los vectores. Los estudios de prueba de concepto en modelos animales demostraron su viabilidad (Esposito et al., 2024). **Antonella Izzo** (Italia) presentó sus estudios relativos a la diana terapéutica de genes de Hsa21 sensibles a la dosificación. Su trabajo demostró que la modulación de NRIP1, RUNX1 y SYNJ1 revertía la disfunción mitocondrial, de la matriz extracelular y del endosoma temprano en estudios preclínicos (Mollo et al., 2021, 2022; De Rosa et al., 2022). Los avances en la tecnología CRISPR-Cas9 permiten ahora la corrección precisa de estas vías. **Yasuji Kitabatake** (Japón) expuso cómo la sobreexpresión de DYRK1A aumentaba la apoptosis en los astrocitos del SD (Suginobe et al., 2023). La corrección de la dosificación basada en CRISPR-Cas3 revirtió con éxito la muerte de las células neuronales, lo que sugiere una vía terapéutica prometedora. **Stefan Pinter** (EE UU.) presentó su trabajo demostrando que el silenciamiento del cromosoma 21 extra a través de XIST podría normalizar la diferenciación neural y reducir la formación aberrante de astrocitos, incluso en neuronas postmitóticas (Bansal et al., 2024). En conjunto, estos hallazgos demuestran la creciente viabilidad de las terapias génicas y genómicas en el SD, al tiempo que subrayan la necesidad de una validación preclínica rigurosa y consideraciones éticas antes de su traslación a ensayos humanos.

Jóvenes investigadores seleccionados expusieron sus datos en un nanosimposio dedicado a los mecanismos genómicos y epigenéticos, los enfoques terapéuticos y el diagnóstico. Esta sesión aportó nuevas perspectivas sobre la regulación epigenética y sus implicaciones traslacionales. Las presentaciones destacaron la integración de enfoques multiómicos para caracterizar los panoramas epigenómicos en el SD y su potencial como biomarcadores o dianas terapéuticas. Los debates enfatizaron la importancia de la regulación de la cromatina y el perfilado de la metilación del ADN para predecir las trayectorias del desarrollo y la susceptibilidad a las comorbilidades.

MECANISMOS MOLECULARES Y CELULARES

Comprender la base molecular y celular de la T21 es fundamental para vincular la dosis génica con las múltiples patologías específicas de órganos del SD. La conferencia incluyó simposios y nanosimposios dedicados al desarrollo cardiovascular, la biología progeroide, la disregulación inmunitaria y las vías de señalización celular. La cardiopatía congénita (CC) es el defecto de nacimiento más común asociado al SD, ya que se presenta en aproximadamente el 50 % de los casos y representa un aumento del riesgo de 2000 veces en comparación con la población general.

Desarrollo del corazón y defectos cardíacos

Un simposio abordó los conocimientos sobre los mecanismos que subyacen en los defectos de la organogénesis cardiovascular específicos del SD utilizando nuevos modelos *in vitro* e *in vivo*. **Andreia Bernardo** (Portugal) presentó datos de células madre pluripotentes inducidas humanas (iPSC) que modelan el desarrollo de los cardiomiocitos en el SD, revelando alteraciones en las trayectorias de maduración y redes de regulación génica (Cranley et al., 2025). **Roger Reeves** (EE.UU.) analizó cómo afecta la T21 al desarrollo de los progenitores cardíacos, centrándose en las alteraciones de las vías de señalización que comprometen hacia un linaje anormal (H. Li et al., 2012). **Victor Tybulewicz** (Reino Unido) describió estudios de mapeo genético en modelos de ratón que identifican las regiones cromosómicas que deben estar triplicadas para causar CC, proporcionando un marco de trabajo para analizar los impulsores genéticos de los defectos cardíacos asociados al SD (Lana-Elola et al., 2016, 2024). **Ivan Moskowitz** (EE. UU.) destacó la alteración de la señalización Hedgehog en linajes cardíacos derivados de iPSC con T21, vinculando la señalización alterada del desarrollo con los defectos congénitos (Rowton et al., 2022). En conjunto, estas presentaciones avanzaron en la comprensión de los mecanismos de la CC asociada al SD, identificando redes génicas y vías con potencial como dianas terapéuticas.

Biología progeroide

Está ampliamente reconocido que el SD va asociado con un aumento en la prevalencia de varias características del envejecimiento (Zigman, 2013). El simposio abordó el peculiar fenotipo

progeroide de las personas con SD mediante el análisis de biomarcadores del envejecimiento (epigenéticos, inmunológicos, glicómicos [conjunto de glicanos]) y el debate sobre su regulación dinámica a lo largo de la vida, su asociación con comorbilidades y los posibles mecanismos subyacentes. **Maria Giulia Bacalini** (Italia) demostró que las alteraciones en la metilación del ADN sanguíneo se establecen de forma temprana y tienden a permanecer estables a lo largo de la vida en las personas con SD, sin una aceleración evidente. La comparación de los cambios en la metilación del ADN durante el envejecimiento fisiológico sugirió que el envejecimiento epigenético de las personas con SD está integrado en las alteraciones del desarrollo asociadas con la trisomía 21. Al realizar un inmunofenotipado profundo de individuos con SD de diferentes edades, **Bernard Khor** (EE.UU.) también demostró que el envejecimiento inmunitario avanzado en personas con SD comienza desde la infancia y persiste a lo largo de la vida (Lambert et al., 2022). Además, el examen de las respuestas a la vacunación contra el SARS-CoV-2 reveló en personas con SD defectos propios en las células B específicas de antígenos frente a las no específicas de antígenos, lo que aclara las vías funcionales del "inflammaging" (inflamación asociada al envejecimiento) desreguladas en el SD. En consonancia con las dos primeras ponencias, **Dean Nižetić** (Reino Unido) demostró que la edad biológica, medida por los glicanos de IgG en plasma, aumentaba desde la infancia en el SD y permanecía constante a lo largo de la vida, independientemente de las comorbilidades. Es importante destacar que Nižetić demostró que el aumento de la edad biológica dependía de la trisomía del gen DYRK1A, lo que conduce a un exceso de daño no reparado en el ADN y, a su vez, impulsa un estado progeroide asociado a laminopatía (enfermedad rara que afecta a la lámina nuclear) (Murray et al., 2023). Por último, **Arturo Bujarrabal-Dueso** (Alemania) aportó nuevas perspectivas sobre el papel de DYRK1A en la regulación de la expresión de múltiples genes implicados en la respuesta al daño del ADN en tejidos somáticos (Bujarrabal-Dueso et al., 2023). La inhibición química de DYRK1A en células humanas mejoró la resistencia al daño del ADN y la estabilidad genómica, lo que sugiere que es una diana farmacológica potencial para aliviar el fenotipo progeroide del SD.

Un nanosimposio posterior se dedicó a presentar nuevos estudios mecánicos de la biología celular de la T21, centrándose en el

metabolismo mitocondrial, el tráfico intracelular y la regulación inmunitaria. Las ponencias destacaron cómo las vías sensibles a la trisomía alteran la diferenciación neuronal, las respuestas inmunitarias y la homeostasis celular, aportando conocimientos sobre posibles dianas terapéuticas.

COGNICIÓN Y CONDUCTA

La cognición y la conducta son aspectos centrales en la investigación del SD, ya que la discapacidad intelectual, las dificultades del lenguaje y las alteraciones conductuales afectan significativamente la calidad de vida. La conferencia contó con sesiones dedicadas a las medidas de resultados cognitivos, el desarrollo del lenguaje, nuevas herramientas neuropsicológicas y el Trastorno de Regresión del Síndrome de Down (TRSD).

Mediciones de resultados cognitivos

Un simposio monográfico exploró herramientas esenciales para evaluar los resultados cognitivos en el SD a lo largo de la vida, con implicaciones para la investigación y las intervenciones. **Anna Esbensen** (EE.UU.) abrió la sesión con un estudio sobre los cambios normativos en el funcionamiento ejecutivo en jóvenes con SD de entre 6 y 17 años, analizando la regulación conductual, emocional y cognitiva en 104 participantes durante 12 meses (Waschl et al., 2023). Este trabajo estableció trayectorias de desarrollo de referencia, lo que permite interpretar los cambios reales durante las intervenciones. **Leonard Abbeduto** (EE.UU.) presentó datos sobre el procedimiento de Muestreo de Lenguaje Expresivo (ELS, por sus siglas en inglés), una medida validada de los resultados de las intervenciones del lenguaje en individuos con SD de entre 6 y 23 años (Abbeduto et al., 2023; Thurman et al., 2021). Al recolectar muestras de lenguaje espontáneo bajo condiciones pautadas y estructuradas, se ha demostrado que el ELS genera medidas con una sólida confiabilidad, validez y sensibilidad al cambio, lo que lo hace muy adecuado para estudiar el desarrollo del lenguaje expresivo en esta población, incluso dentro de estudios de tratamiento. **Hailey Van Vorce** (EE.UU.), bajo la tutoría de **Jamie Edgin** (EE.UU.), presentó datos sobre la Evaluación de la Memoria de Arizona digital para Preescolares y Poblaciones Especiales (A-MAP), la cual evalúa el funcionamiento neuropsicológico mediante tareas de memoria verbal y de funcionamiento ejecutivo. A-MAP ha sido validada en 152 niños con diferentes discapacidades del desarrollo, incluidos aquellos con SD. Se presentaron resultados positivos sobre la confiabilidad, los efectos de la práctica y la viabilidad para la administración remo-

ta, lo que sugiere su aplicabilidad en ensayos clínicos y estudios de neuroimagen. **Laura del Hoyo Soriano** (España) concluyó con datos cognitivos normativos para más de 600 adultos con SD, centrándose en la detección temprana de síntomas de la enfermedad de Alzheimer (EA). Utilizando la cohorte DABNI, se presentó el rendimiento cognitivo a través de los niveles de discapacidad intelectual y diagnósticos clínicos (p. ej., asintomático, EA prodrómica y demencia por EA), y se establecieron puntos de corte con AUC (área bajo la curva) en herramientas clave (Benejam et al., 2020; Hoyo et al., 2015) para un cribado eficaz de la EA en la población con SD. En conjunto, estas presentaciones profundizan en la comprensión de las trayectorias cognitivas del SD, respaldando evaluaciones precisas e intervenciones eficaces adaptadas a las etapas del desarrollo.

Trastorno de Regresión del Síndrome de Down

Durante los últimos cinco años, se han logrado avances significativos en la definición del Trastorno de Regresión del Síndrome de Down (TRSD), una condición rara pero grave caracterizada por un deterioro neuropsiquiátrico repentino en adolescentes y adultos jóvenes con SD. Los ponentes en este simposio especializado enfatizaron que los criterios diagnósticos recientemente establecidos logran una sensibilidad y especificidad superiores al 95 %, lo que permite una identificación confiable de los individuos afectados. **Cathy Franklin** (Australia) revisó la catatonia, una de las características más complejas del TRSD, prestando especial atención a los beneficios y limitaciones de los constructos de catatonia existentes y a cómo estos pueden aplicarse a individuos con discapacidad intelectual y otros trastornos del neurodesarrollo (JD Santoro et al., 2022a, b; JD Santoro et al., 2023). Además, informó sobre las complejidades clínicas de la catatonia, centrándose en la adaptación de los constructos diagnósticos a partir de la discapacidad intelectual y los trastornos del neurodesarrollo. **Diego Real de Asúa** (España) y **Stephanie Santoro** (EE.UU.) presentaron su trabajo sobre el diagnóstico diferencial con el trastorno de espectro autista y la EA, destacando la importancia de una evaluación que sea multidisciplinaria (Rosso et al., 2020; J.D. Santoro et al., 2022 a, b). El neurodiagnóstico (EEG, MRI, análisis en LCR) fue fundamental para descartar o

confirmar el TRSD y poder predecir las respuestas terapéuticas. **Jonathan Santoro** (EE.UU.) demostró que las anomalías en las neuroimágenes estaban asociadas con una probabilidad más de 8 veces mayor de respuesta a la inmunoterapia (JD Santoro et al. 2024a; JD Santoro et al. 2024b; SL. Santoro et al. 2022 a, b). Las conclusiones destacaron que el TRSD está entrando en una nueva era de rápidos avances en el diagnóstico y tratamiento, en la que los biomarcadores neurodiagnósticos ofrecen una hoja de ruta hacia estrategias terapéuticas individualizadas.

NEURODEGENERACIÓN Y ENVEJECIMIENTO

La neurodegeneración representa uno de los desafíos más críticos para las personas con SD. A los 40 años, prácticamente todas las personas con SD presentan la neuropatología de la EA, y muchas progresan hacia la demencia en la década de sus 50 años. El congreso incluyó simposios que abordaron la interacción entre el sueño, la epilepsia, la cognición, la fisiopatología de la EA y la patología cerebrovascular, respaldados por nuevos estudios multiómicos.

Sueño, epilepsia y cognición

El sueño es una preocupación primordial para las personas con SD, ya que alrededor de la mitad de ellas padecen apnea obstructiva del sueño (AOS), y hasta aproximadamente el 70% de los niños con SD experimentan problemas conductuales del sueño (Shott et al., 2006). Dado el impacto del sueño en la atención y las capacidades cognitivas, un mal descanso en el SD puede exacerbar los déficits cognitivos relacionados con este síndrome. Las personas con SD tienen un riesgo muy elevado de desarrollar síntomas de EA en la edad adulta temprana, un riesgo que los trastornos del sueño pueden agravar (Ju et al., 2014). Muchas personas con SD experimentan trastornos de epilepsia, los cuales pueden potenciar el deterioro cognitivo e inducir la fragmentación del sueño. Por lo tanto, los trastornos tempranos del sueño, el desarrollo de la EA y la epilepsia en personas con SD crean una tríada de afecciones que se refuerzan mutuamente.

Basándose en la investigación humana y animal traslacional, un simposio dedicado a este tema aportó puntos de vista novedosos sobre el impacto de los trastornos del sueño y la epilepsia en la cognición y el desarrollo de la EA en el SD. **Floriana Costanzo** (Italia) presentó su trabajo demostrando que las alteraciones del sueño son detectables en lactantes y adolescentes con SD y se correlacionan con un desarrollo mental alterado (Fuca et al., 2021). **Sandra Giménez** (España) informó sobre estudios en adultos con SD, en los que los datos de polisomnografía revelaron asociaciones entre la AOS y niveles elevados de biomarcadores de EA en el líquido cefalorraquídeo y el plasma (Gimenez et al., 2021). Los trabajos de **María Carmona-Iragui** (España) y **Fedele Dono**

(Italia) analizaron las crisis epilépticas como factores de riesgo adicionales que exacerban el deterioro cognitivo, con hallazgos de un ensayo clínico en curso centrado en la prevención de crisis en adultos con SD y EA (Gimenez et al., 2025). **Charles Hoeffer** (EE.UU.) y **Chiara Berteotti** (EE.UU.) presentaron estudios preclínicos que destacan el papel de la triplicación de RCAN1 en anomalías del sueño y demuestran que la fragmentación del sueño acelera la pérdida neuronal en regiones cerebrales vulnerables (Wong et al., 2015; Levenga et al., 2018). Este simposio destacó que la identificación y el tratamiento precoces de los trastornos de sueño y de epilepsia pueden reducir la neurodegeneración el SD.

Abordajes de carácter ómico en la progresión de la EA

Otra sesión exploró los abordajes multi-ómicos para analizar minuciosamente la patofisiología de EA en el SD. Tres copias del gen APP situado en el cromosoma 21 desencadenan la acumulación temprana de β-amiloide (Aβ) en el cerebro, lo que conduce al desarrollo de la demencia (Fortea et al., 2021). Sin embargo, crece la evidencia de que otros genes sensibles a la dosis en el cromosoma 21 modulan aspectos fundamentales de la patogenia de la EA. Las redes genéticas y proteínicas, así como los fenotipos metabólicos y neuroinmunes, pueden variar en sus similitudes y diferencias entre individuos con SD-EA y aquellos con EA esporádica (Martini et al., 2020; Zammit et al., 2024), si bien se comprenden pobremente los mecanismos moleculares y celulares que expliquen estas diferencias. El análisis de tejido cerebral post mortem humano reveló cambios en la expresión génica específicos de cada tipo celular asociados con la EA-SD (Miyoshi et al., 2024). Basándose en datos previos del consorcio ABC-DS (Mapstone, 2020), **Mark Mapstone** (EE.UU.) presentó perfiles metabolómicos basados en análisis de fluidos que revelaron un desequilibrio metabólico durante la fenoconversión temprana de EA en el SD, lo que implica a vías del metabolismo de los lípidos y de la energía. Este estudio destaca alteraciones metabólicas relevantes en la progresión de la enfermedad. **Vivek Swarup** (EE.UU.) destacó la importancia de los abordajes integradores que empleen modelos múltiples de investigación y modalidades de datos para dilucidar los cambios transcriptómicos restringidos en el espacio y específicos de cada tipo de célula en los diferentes subtipos de

EA. **Cliona Farrell** (Reino Unido) informó sobre proteómicas comparadas de cerebros SD y EA temprana, las cuales revelaron diferencias en las redes proteicas, incluidos los módulos asociados a APO-E. **Olivia Belbin** (España) exploró la proteómica del líquido cefalorraquídeo (LCR) y del plasma utilizando el panel de inflamación Olink, demostrando que la progresión de la EA en el SD se correlaciona con la de firmas inflamatorias que también están elevadas, lo que respalda el uso de biomarcadores más allá de la beta-amiloide (Aβ) y la tau. En general, este simposio, mediante el uso de tecnologías ómicas avanzadas, aportó nuevas perspectivas fundamentales sobre los mecanismos de la EA en el SD que podrían tener implicaciones más amplias a la hora de elegir tratamientos y desarrollar terapias para personas con SD.

Patología cerebrovascular

Las personas con SD muestran importante patología cerebrovascular que puede estar vinculada a la progresión de la EA (Valay y Potier 2025). Este simposio congregó a un panel de científicos que investigan las alteraciones cerebrovasculares en el SD. **Louis Valay** (Francia) examinó el papel de las células endoteliales (CE) en la gravedad de la angiopatía amiloide cerebral (AAC) utilizando CE derivadas de células madre pluripotentes inducidas humanas (hiPSC-CE) procedentes de SD y APPdup. Descubrió un subconjunto de genes desregulados que disminuían la permeabilidad de las CE en el SD y la favorecían en APPdup. Un aumento de la permeabilidad en APPdup podría favorecer el transporte de Aβ periférica, promoviendo los depósitos vasculares. Las personas con SD estarían protegidas al tener una barrera hematoencefálica (BHE) menos permeable. **Lisi Flores-Aguilar** (EEUU.) examinó la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE) y la morfología microvascular en estadios avanzados de la EA en el SD (DSAD) mediante tejido cerebral post mortem (Aguilar et al. 2023). En comparación con los controles sin SD, el DSAD mostró una mayor densidad de vasos y de membrana basal, mayor longitud de los vasos, un número elevado de pericitos y capilares colapsados. Se observó también un depósito intenso de fibrina a nivel del parénquima. Estos hallazgos sugieren que la integridad de la BHE está comprometida en el DSAD. **Adam M. Brickman** (EEUU.) expuso la relación entre los marcadores de neuroimagen

de la enfermedad cerebrovascular, los biomarcadores de la EA y los resultados cognitivos en adultos con SD participantes en el estudio ABC-DS. Los datos indican que las lesiones vasculares y la patología de Aβ y tau surgen en un periodo similar, mientras que la neuroinflamación precede a la neurodegeneración, lo que apunta a una influencia conjunta de estos factores en la progresión clínica de la EA en el síndrome de Down (P. Lao et al. 2024; PJ. Lao et al. 2020; Edwards et al. 2024). **Donna Wilcock** (EE. UU.) presentó un panel de biomarcadores potenciales en fluidos para el deterioro cognitivo vascular y la demencia (VCID, por sus siglas en inglés). El factor de crecimiento placentario (PlGF) resultó ser el biomarcador más prometedor de todos los marcadores propuestos. Los niveles de PlGF en plasma y LCR pueden predecir con precisión la hiperintensidad de la sustancia blanca (WMH) y el deterioro cognitivo en pacientes con VCID (Hinman et al. 2023). Actualmente, la Dra. Wilcock está evaluando la implementación de este panel de biomarcadores en muestras de adultos con SD del estudio ABC-DS.

Por otra parte, se dedicó un nanosimposio presidido por **D. Allan Butterfield** (EE.UU.) a la neurodegeneración y el envejecimiento, con ponencias orientadas a cubrir la asociación entre la transferencia fetomaterna durante los embarazos con SD y el deterioro cognitivo, la implicación de la estructura hipotalámica en el desarrollo de la EA, y la relación entre la disfunción mitocondrial (UPRmt) y los déficits mentales, entre otros temas.

ENFERMEDADES CONCOMITANTES

Las personas con SD están predispuestas a padecer una amplia gama de afecciones médicas comórbidas, como son, entre otras, la disregulación inmunitaria, las enfermedades autoinmunes, los procesos hematológicos malignos y los trastornos intestinales. La conferencia celebró varias sesiones que destacaron los avances conseguidos en el conocimiento de estas enfermedades concomitantes y los mecanismos que las fundamentan.

La salud metabólica

Las personas con SD corren un mayor riesgo de padecer afecciones metabólicas, como son la obesidad o la diabetes tipo 2, si se les compara con la población general (Capone et al. 2020; Capone et al. 2018; Chicoine et al. 2021). En un simposio se revisaron las diferencias metabólicas entre los que tienen y no tienen SD, el vínculo entre la salud metabólica y el riesgo de EA, y las intervenciones que son eficaces para mejorar la salud metabólica en esta población. **Leda Bianchi** (Reino Unido) analizó los resultados del estudio Go-DS21, que indican que las personas con SD tienen riesgo de presentar una enfermedad cardiometabólica, aumentando este riesgo cuanto mayor es el índice de masa corporal (Aslam et al., 2022). **Lauren Ptomey** (EE.UU) demostró que ensayos culminados recientemente (Ptomey et al. 2018 a, b, 2021) han identificado estrategias eficaces para conseguir una pérdida importante de peso y mantenerla durante largo tiempo en adolescentes y adultos con SD utilizando una mejorada Dieta semáforo (Stop Light Diet). **Victoria Fleming** (EE.UU.) aportó datos del *The Alzheimer Biomarker Consortium – Down Syndrome*, mostrando que el aumento de la actividad física fue asociado a un aninoramiento en el declive cognitivo a lo largo de tres años, contribuyendo así a la evidencia de que implicarse en una mayor actividad física puede conseguir efectos beneficiosos en la EA de los adultos con SD (Fleming et al., 2021; Pape et al., 2021). **Amy Bedde** (EE.UU.) comentó un ensayo randomizado que demostraba que una intervención de ejercicio impartida a distancia aumentó la participación en la actividad física en el 43% de adultos con SD. En conjunto, este simposio subraya la disponibilidad de estrategias de intervención capaces de conseguir pérdida de

peso y actividad física en personas con SD. En el futuro, la investigación deberá enfocarse hacia el impacto que generan estas intervenciones en la enfermedad cardiometabólica y el riesgo de EA en dichas personas, así como en los mecanismos que promueven estas relaciones (p. ej., la inflamación).

La disfunción hepática

Un simposio posterior ofreció una investigación exhaustiva sobre lo que se sabe actualmente acerca del impacto de la trisomía 21 en la función hepática y la salud metabólica de las personas con SD. Las investigaciones recientes en este campo destacan la disfunción metabólica específica que experimentan, lo que incluye la alteración del metabolismo de los ácidos biliares, hallazgos prenatales de fenotipos específicos del hígado, biomarcadores y pruebas para empezar a definir posibles criterios diagnósticos, y el uso de modelos hepáticos para dilucidar con más profundidad los mecanismos de la disfunción en esta población. Laure Dunn (EE.UU.) presentó análisis detallados, proteómicos y metabolómicos, a partir del *Human Trisome Project Biobank*, los cuales revelaron la existencia de una disregulación en las vías compatible con la disfunción hepática en las personas con SD (Dunn et al., 2025). **G. William Wong** (EE.UU.) presentó datos obtenidos en el modelo murino Dp16 que demuestran una patología hepática de importancia. El análisis transcriptómico sugirió posibles mecanismos subyacentes a esta disfunción, insistiendo en la necesidad de realizar más estudios sobre los mecanismos para identificar dianas terapéuticas (Sarver et al., 2023). Un estudio complementario examinó los fenotipos metabólicos en diferentes modelos de ratón de SD. El modelo Dp16 mostró resistencia a la insulina y una alteración del metabolismo de los lípidos, lo cual coincide con las observaciones en la población con SD. Por el contrario, los ratones TcMAC21 exhibieron una mayor sensibilidad a la insulina, lo que demuestra la complejidad de los fenotipos metabólicos entre los diferentes modelos. **April Adams** (EE.UU.) informó sobre otro aspecto de este campo, a saber, el diagnóstico prenatal de los fenotipos relacionados con el SD, que sigue planteando desafíos (Adams et al., 2020). Los hallazgos de los análisis de la placenta revelaron una mayor mal-perfusión vascular y anomalías hematológicas, lo que sugiere una relación entre la

placentación anormal y la disfunción hepática perinatal. Estos conocimientos destacan la importancia de los predictores prenatales para evaluar la gravedad fenotípica, ya que podrían servir de guía para extremar la vigilancia y la intervención antenatales. Por último, **Diletta Valentini** (Italia) demostró que los niños con SD muestran una alta prevalencia de disfunción metabólica asociada a la enfermedad del hígado graso (MAFLD) (Scoppola et al., 2025). Los factores genéticos, como la variante PNPLA3, y la desregulación de las adipocitocinas, como el TNF-alfa y la adiponectina, pueden contribuir a la patogenia de la enfermedad (Martini et al., 2022). En conjunto, estos estudios subrayan la necesidad urgente de comprender mejor la disfunción hepática en el SD a lo largo de la vida, y de desarrollar intervenciones dirigidas a mejorar la salud metabólica.

DYRK1A y comorbilidades relacionadas

Un específico simposio reunió un equipo interdisciplinario que investiga diversas anomalías asociadas al SD que posible se ven afectadas por la sobredosis de *DYRK1A*. **Daniella Balduino Victorino** (Francia) presentó un nuevo modelo de ratón de la patología tau que sobreexpresa el gen *DYRK1A*. Mostró un empeoramiento del aprendizaje espacial y de la memoria en ratones doble-transgénicos, probablemente debido a las modificaciones neuropatológicas ocasionadas por la patología tau avanzada. **Julien Caillette** (Francia) analizó la utilización de la resonancia magnética multimodal (MRI) para evaluar la morfología cerebral y su conectividad funcional (FC, por sus siglas en inglés) en el modelo murino Dp16 de SD. Identificó extensas alteraciones morfológicas en modelo murino Dp16 de SD. Identificó amplias alteraciones morfológicas utilizando morfometría basada en vóxeles y anomalías en la sustancia blanca mediante imágenes con tensor de difusión (DTI). La resonancia magnética funcional en estado de reposo demostró que la inhibición de DYRK1A alteró la FC dentro de los nodos relacionados con la memoria, lo cual coincidió con una mejora en el rendimiento de las tareas conductuales en ratones Dp16. **Stella Chou** (EE. UU.) estudió la mielopoyesis anormal pasajera y la leucemia mieloide relacionadas con el SD utilizando iPSCs (Sit et al., 2023). Su equipo halló que *DYRK1A* limitaba la proliferación de

megacariocitos en el contexto de GATA1, pero inesperadamente exacerbaba la expansión de megacariocitos cuando GATA1 estaba expresado de manera exclusiva. Estos hallazgos contrastan con modelos murinos en los que la sobreexpresión de *DYRK1A* promovió la expansión de los megacariocitos tanto en los GATA1 como en los GATA1s, lo que subraya los efectos que son específicos de la especie. **Hidehiro Suginobe** (Japón) utilizó células endoteliales derivadas de T21-iPSC para estudiar la hipertensión arterial pulmonar en el SD (Suginobe et al., 2023). Observó un aumento de la apoptosis, estrés oxidativo y una alteración de la angiogénesis, los cuales mejoraron con la inhibición de DYRK1A. Sus hallazgos sugieren que la sobreexpresión de *DYRK1A* en el (SD) contribuye a la disfunción endotelial mediante la regulación al alza de EGR1. **Jamiley Movassat** (Francia) investigó los efectos de la inhibición de *DYRK1A* en la regeneración de las células β pancreáticas en un modelo de roedores con diabetes tipo 2 (DT2). Los inhibidores de *DYRK1A* de la familia de las leucettinibas restauraron la masa y la función de las células β pancreáticas en ratas con DT2, lo que respalda a DYRK1A como una diana terapéutica para la DT2 (Lindberg et al., 2023). Finalmente, **Laurent Meijer** (Francia) presentó sus resultados sobre Leucettinib-21, actualmente en un ensayo clínico en fase 1 para voluntarios sanos y adultos con SD o con EA (Meijer et al., 2024). El ensayo trata de valorar la seguridad y tolerancia de Leucettinib-21, un inhibidor de *DYRK1A* con posibles efectos terapéuticos para la función cognitiva.

Disregulación hematopoyética

Las personas con SD presentan riesgos mayores de tener anomalías y enfermedades hematológicas (Hasle et al. 2000). La progresión específica de la mutación prenatal de *GATA1* hacia la leucemia megacarioblástica aguda está bien documentada en la investigación del SD (Hasle et al. 2008). Sin embargo, varios fenotipos hematopoyéticos y perfiles genéticos merecen discusión y futuras investigaciones. En un simposio, los ponentes trataron de destacar las investigaciones en curso sobre las manifestaciones hematopoyéticas en estas personas. **Irene Roberts** (Reino Unido) comenzó la sesión destacando las alteraciones pre y postnatales en el sistema hematopoyético de las personas con SD.

Estos fenotipos contribuyen a la manifestación de una mayor prevalencia de leucemia linfoblástica aguda (LLA) y leucemia mieloide aguda (LMA). Además, se observa un envejecimiento epigenético avanzado en recién nacidos con SD (Xu et al. 2022), lo cual podría ser una causa o un efecto de la disregulación de su sistema hematopoyético desregulado. **Edward Evans Jr.** (EE. UU.) mostró un trabajo sobre la hematopoyesis clonal en personas con SD y en la población general de la misma edad, y observó una hiper-representación de mutaciones TET2 en el grupo con SD, tal como se había demostrado previamente en niños (Liggett et al., 2021). Se ofreció la hipótesis de que las alteraciones en la diferenciación hematopoyética o una baja proliferación celular sean las que promuevan las mutaciones TET2. En el futuro, la investigación sobre los granulocitos y monocitos en el SD podrán arrojar más luz sobre este fenómeno. **Shai Izraeli** (Israel) analizó la importancia de la señalización JAK-STAT en la recaída de la LLA en las personas con SD. Mediante la perfilación genética en el momento del diagnóstico, la remisión y la recaída, se determinó que los reordenamientos de CRLF2 fueran mutaciones iniciadoras, mientras que otras mutaciones activadoras secundarias permitían la presencia de recaídas mediante la señalización JAK-STAT (Schwartzman et al., 2017). Esto subraya las oportunidades de aplicar inhibidores JAK en la LLA del SD (SA-LLA). **Karen Robin** (EE.UU.) presentó el actual conocimiento y las investigaciones en curso sobre los factores de la susceptibilidad del huésped responsables de que los niños con SD ofrezcan un incremento 20 veces mayor de riesgo de desarrollar LLA. Rabin analizó los rasgos somáticos de la SD-LLA, tal como están definidos por la citogenética y la secuenciación de todo el genoma y el transcriptoma, variantes de la línea germinal asociadas a la susceptibilidad de LLA, y la interrelación entre otros fenotipos relacionados con el SD y la susceptibilidad a la LLA (Brown et al. 2019; Z. Li et al., 2023).

En un nanosimposio se analizaron los estudios sobre la epidemiología, patofisiología y sintomatología clínica, los cuales mostraron que las personas con SD tenían un mayor riesgo de complicaciones graves y una tasa de mortalidad 10 veces mayor en casos con virus SARS-CoV-2 que las demás personas. Los presentadores analizaron la neuropatología celular y molecular observada en los cerebros con SD en las etapas de formación

y envejecimiento y la patología viral en quienes murieron por causa del virus SARS-CoV-2.

Concluyendo, la investigación sobre las enfermedades concomitantes con el SD revela mecanismos convergentes que implican una disregulación metabólica, la interferonopatía, y las vulnerabilidades hematopoyéticas. Es fundamental mejorar el conocimiento de estas vías a la hora de desarrollar estrategias de medicina de precisión con el fin de prevenir o mitigar las afecciones comórbidas en el SD.

INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS

Para desarrollar terapias eficaces para el SD se necesitan abordajes bien dirigidos hacia los rasgos cognitivos fundamentales y las afecciones médicas concomitantes. La conferencia exhibió estrategias farmacológicas innovadoras, intervenciones prenatales y ensayos clínicos dirigidos a mejorar los resultados en salud a lo largo de la vida.

Terapias inmunomoduladoras

Un simposio abordó los avances recientes en el estudio de las terapias inmunomoduladoras en el SD dirigidas hacia diversos objetivos clínicos. Aunque hoy en día se acepta ampliamente que la disregulación inmunitaria es una característica distintiva del SD a lo largo de la vida, aún están por definirse las implicaciones terapéuticas (Sullivan et al., 2016). **Angela Rachubinski** (EE. UU.) presentó los resultados de un ensayo clínico que valoró la seguridad y eficacia de un inhibidor de JAK sobre sobre diversos objetivos clínicos en el SD (Rachubinski et al., 2024). **Jonathan Santoro (**EE.UU.) presentó los resultados de un ensayo clínico en el que comparó a dos fármacos inmunomoduladores (el inhibidor de JAK tofacitinib y la inmunoglobulina intravenosa [IVIG] con la benzodiazepina lorazepam para tratar el trastorno de regresión en el SD (JD. Santoro et al., 2023). **Jessica Bloom** (EE. UU.) presentó los resultados de la utilización de los inhibidores de JAK y otros productos inmunomoduladores para el tratamiento de diversas afecciones en los niños con SD (Jones, 2022). **Joaquín Espinosa** (EE.UU.) presentó nuevos resultados que demuestra la disregulación *in útero* de las respuestas al interferón y la señalización inflamatoria en el SD y analizó las implicaciones terapéuticas de estos hallazgos a la hora de desarrollar tratamientos prenatales (Waugh et al., 2023).

Sesión de la Industria

Una sesión especial de la Industria ofreció una descripción detallada sobre los **ensayos clínicos**[1] en marcha o planificados dirigidos a las personas con SD, con especial énfasis en las estrategias de prevención o de modificación de la EA, que casi

de manera universal se desarrolla en esta población conforme su edad avanza. Foco central del análisis fue el avance de los enfoques terapéuticos antiamiloide y antitau, que reflejan el creciente impulso translacional para adaptar los tratamientos de EA específicamente al contexto del SD.

Los conferenciantes destacaron la creciente importancia del diseño del ensayo clínico dirigido por los biomarcadores, subrayando el modo en que la integración de biomarcadores múltiples está dando nueva forma al desarrollo del ensayo. Se prestó especial atención a los marcadores de neuroimagen, ensayos basados en valores plasmáticos y biomarcadores del líquido cefalorraquídeo (LCR) como instrumentos válidos para una detección temprana, estratificación de pacientes y seguimiento longitudinal de la progresión de la enfermedad. En paralelo, se analizaron las variables cognitivas digitales como mediciones innovadoras y sensibles que puede capturar cambios cognitivos sutiles en las personas con SD, mejorando por tanto la eficiencia y viabilidad del ensayo.

Se dedicó el primer panel a ensayos clínicos en curso en el SD, a cargo de **Pier-Vicenzo Piazza** (AELIS-Farma), **Laurent Meijer** (Perha Pharmaceuticals) y **Laura Cancedda** (IMA Therapeutics). Este panel ofreció un resumen de los estudios planificados o en curso para probar si los tratamientos dirigidos a las vías biológicas implicadas en el SD podrían mejorar el funcionamiento cognitivo. El segundo panel se centró de manera específica en el tratamiento de la EA en el SD, y estuvo formado por **Andrea Pfeifer** (AC Immune), **James Hendrix** (Lilly) y **Patrick Kesslak** (Alzheon). Sus presentaciones abordaron los avances en los compuestos dirigidos hacia el amiloide y otros enfoques que van surgiendo para modificar la enfermedad. Este panel se encauzó en el potencial de nuevos tratamientos de la EA que hagan frente al comienzo de la neurodegeneración y la demencia de las personas con SD, incluidas las vacunas y otros medios de bloquear la formación de los oligómeros solubles y neurotóxicos de amiloide.

---

[1]Ver información actualizada sobre Ensayos Clínicos en el síndrome de Down en: Cuaderno de Actualidad nº 15, art. 2: https://down21.org/libros-online/Cuaderno-de-Actualidad-15-actualizaciones-medicas-en-el-sindrome-de-down.pdf

MEJORÍAS EN LA ATENCIÓN, EL DIAGNÓSTICO Y LA EVALUACIÓN

El comité clínico de T21RS organizó un simposio satélite sobre los Estilos sanos de vida, las Evaluaciones clínicas y el Declive cognitivo en el SD.

Mejorías en la atención y los cuidados

Se dedicó la primera parte del simposio satélite a las mejorías en la atención a las personas con SD, abordando las afecciones concomitantes de salud, la gestión del estilo de vida y las soluciones personalizadas para una buena salud (Tsou et al., 2020). **Stephanie Santoro** (EE.UU.) presentó un Protocolo de Demencia desarrollado con el fin de apoyar a los adultos con SD que estén en alto riesgo de EA (Harisinghani et al., 2024; SL Santoro et al, 2025). Este protocolo incluye instrumentos de cribado clínico, evaluaciones neuropsicológica y médica, bienestar mental y apoyo de la familia. **Nicolas Oreskovic** (EE.UU.) analizó estrategias para promover estilos de vida sanos, destacando el manejo del peso, la actividad física, los cuidados del sueño y las recomendaciones dietéticas (S.L. Santoro et al., 2025; Ptomey et al., 2022). **Brian Skotko** (EE.UU.) introdujo el "*Down Syndrome Clinic to You*", una Plataforma online que ofrece planes de salud personalizados para cuidadores y médicos de atención primaria, los cuales pueden ayudar a reducir las barreras de acceso para aquellos que no puedan acudir a las clínicas especializadas (Chung et al., 2021 a, b). En conjunto, todos estos enfoques van dirigidos a mejorar la salud y la calidad de vida a largo plazo de las personas con SD y sus familias.

Diagnóstico y Evaluación

En la segunda parte del simposio satélite, **Sigan L. Hartley** (EE.UU.) presentó investigaciones transversales y longitudinales recientes sobre el rendimiento cognitivo de adultos con SD, examinando la edad y los biomarcadores de la patología temprana de la EA (Schworer et al., 2024; Hartley et al., 2023). Se subrayaron los hallazgos relacionados con la evolución temporal de la patología y declive cognitivo en la EA, basándose en el nivel de la discapacidad intelectual. Se analizaron las implicaciones de estos

hallazgos con vistas al diseño de los ensayos clínicos de intervención. **Shahid Zaman** (Reino Unido) informó sobre el espectro del desarrollo y el inicio de la neurodegeneración en las personas con SD. Sin duda, conforme se desarrolla el campo de los biomarcadores de EA en el SD, nos enfrentamos a la importancia de comprender la distinción y la relación entre enfermedad, dolencia y padecimiento (Fortea et al., 2020). La presentación de signos y síntomas en quienes muestran un funcionamiento comprometido, intelectual y adaptativo impacta sobre todos estos aspectos, pero especialmente sobre las "conductas de salud". El desarrollo y el comienzo de la neurodegeneración en las personas con SD es un proceso largo y lento (Fortea et al., 2021). Las relaciones entre los cambios neuropatológicos subyacentes del tejido (enfermedad) y las manifestaciones clínicas (padecimiento) son, por lo general, correlativas. La larga latencia entre la presencia de la patología y la aparición de los signos y síntomas necesita ser caracterizada con mayor claridad. Al investigar potenciales biomarcadores, es de esperar que las etapas presintomática, prodrómica y demencia puedan distinguirse de una manera más fiable, relacionada con la neuropatología subyacente, y menos propensa a confundirse con las afecciones concomitantes que pueden imitar estas fases clínicas de la enfermedad. La acción adoptada por parte del médico depende de los valores que posean el paciente, el médico y la sociedad (la conducta en relación con el padecimiento). **Andre Strydom** (Reino Unido) presentó los posibles desafíos y barreras para implementar las estrategias farmacológicas recientemente aprobadas para tratar la EA en la población general y en las personas con SD (Strydom et al., 2018). Tras una pausa de casi dos décadas después de aprobada la memantina, la FDA de EE.UU. aprobó dos nuevas intervenciones para el tratamiento de la EA: Aducanumab y Lecanemab. Estos anticuerpos monoclonales apuntan a estados diferentes de agregación de la proteína β-amiloide (Aducanumab fue diseñado para fijarse principalmente a Aβ y Lecanemab muestra mayor especificidad por la protofibrillas Aβ). Ambas terapias de anticuerpo anti-amiloide se basan sobre el principio de que la demencia EA es consecuencia directa de la producción y acumulación de Aβ en el cerebro (la Hipótesis Amiloide). También se mantiene la hipótesis de que el mecanismo neurodegenerativo exacto de la aparición de EA en las personas con SD se debe a que tienen una carga mayor de

amiloide a edades muchas más jóvenes que las personas con EA esporádica en la población general (Hillerstrom et al., 2024). En esta conferencia se analizaron algunos de los inconvenientes generales mostrados en los ensayos para la aprobación de estos dos productos, y se señaló la falta de datos sobre la seguridad en las personas con SD, que pueden tener mayor riesgo de desarrollar la angiopatía amiloide cerebral y las anomalías de imagen relacionadas con el amiloide (ARIA por sus siglas en inglés) como consecuencia del tratamiento con los anticuerpos monoclonales. Surgió un debate sobre las barreras específicas para implementar estas terapias en las personas con SD. Se subrayó la necesidad de seguir investigando para identificar los posibles beneficios y riesgos clínicos de estas terapias[2]

Biomarcadores de neuroimagen avanzados

Un simposio especializado ofreció una perspectiva de los actuales biomarcadores de neuroimagen y su potencial para predecir los resultados del neurodesarrollo y de la neurodegeneración en el SD a lo largo de la vida, desde la etapa fetal a la ancianidad. **Abi Fukami-Gartner** (EE.UU.) presentó su trabajo de investigación sobre el desarrollo en fetos (20-35 semanas gestacionales, GW) y recién nacidos (de hasta 46 semanas. GW), utilizando MRI especializado *in utero* y neonatal. Sus resultados ofrecieron un análisis volumétrico comprehensivo (Fukami-Gartner et al., 2023) aprovechando los modelos normativos y de herramientas novedosas de parcelación mediante aprendizaje profundo para cerebros fetales (Uus et al., 2023) y neonatales. Examinó también los vínculos entre estos resultados de imagen y los resultados del neurodesarrollo desde el nacimiento hasta por encima de los 5 años, destacando líneas de investigación para posibles biomarcadores tempranos de resultados individuales en el SD. La presentación de **Nancy Raitano Lee's** (EE.UU.) examinó los elementos atípicos en la estructura (Lee et al., 2016), conectividad (Lee et al., 2020) y función

[2]Estos temas son ampliamente desarrollados en el Cuaderno de Actualidad, nº 16: https://down21.org/libros-online/cuaderno-16-intervenciones-en-la-enfermedad-de-alzheimer-en-el-sindrome-de-down.pdf

(Csumita et al., 2022) del lóbulo frontal de personas jóvenes con SD (edades 6-24 años). Compartió hallazgos obtenidos en estudios que utilizaron diversas modalidades de imagen, incluida la MRI por difusión, así como un estudio funcional con espectroscopia de infrarrojo cercano (fNIRS) que investigó la realización de tareas del control ejecutivo. Su trabajo ofreció una visión profunda sobre la base neural de la cognición de alto nivel en el SD. También destacó la necesidad de realizar investigaciones longitudinales sobre el desarrollo y la evolución de las atipicidades del lóbulo frontal y la disfunción ejecutiva en el SD, con el objetivo a largo plazo de informar intervenciones adaptadas al desarrollo que sirvan para apoyar los resultados cognitivos. **Fedal Saini** (Reino Unido) examinó el vínculo entre la trisomía 21 y la neurodegeneración en adultos con SD (edades entre 19 y 58 años) (Idris et al., 2023) utilizando datos de MRI por difusión (Saini et al., 2022) obtenidos del estudio LonDownS. La presentación destacó el modelado de difusión avanzado y la evaluación volumétrica mediante morfometría basada en tensores de difusión, revelando hallazgos sobre el inicio de la neuropatología de la EA en el SD. En lugar de cambios localizados, las alteraciones volumétricas y microestructurales afectan a todos los tractos principales de la SB. Mientras que los cambios en el cuerpo calloso, el fórnix y la sustancia blanca (SB) temporal se asemejan a la EA esporádica, la afectación del tracto frontoparietal podría ser exclusiva de la EA en el SD. Más que cambios localizados, las alteraciones volumétricas y microestructurales afectan a todos los principales tractos de SB. Mientras los cambios en la SB del corpus callosum, fórnix y lóbulo temporal se asemejan a los de la EA esporádica, la implicación en el tracto frontoparietal puede ser específica de la EA en el SD. Por último, **Herminia Diana Rosas** (EE.UU.) analizó las alteraciones de la SB en las primeras etapas de la enfermedad de Huntington (Demis & Rosas; 2024; Rosas et al., 2010). Su presentación ofreció una valiosa comparación en perspectiva sobre el uso de la MRI como instrumento para comprender afectaciones neurodegenerativas, completando así nuestro conocimiento de la EA en el SD.

La progresión clínica y la acumulación de biomarcadores

Las personas con SD constituyen la mayor población de alto riesgo definida genéticamente para desarrollar los rasgos neuropa-

tológicos y los síntomas clínicos propios de la EA. El descubrimiento de un tratamiento eficaz y de métodos de prevención es una de las principales prioridades en la actual investigación biomédica. Se necesitan urgentes esfuerzos para caracterizar la progresión clínica y cognitiva de la EA en el SD, investigar la utilidad de los biomarcadores y diseñar ajustados planes de salud y de formalización de los ensayos clínicos. Un simposio especializado presentó datos de dos grandes estudios: el *Alzheimer Biomarker Consortium – Down Syndrome* (ABSC-DS) y el *Down Syndrome Alzheimer Barcelona Neuroimaging Initiative* (DABNI) (Handen et al., 2025; Videla et al., 2025). **Sharon J. Krinsky-McHale** (EE.UU.) y **Laura Videla Toro** (España) mostraron que ambos estudios han estado examinando datos clínicos, neuropsicológicos y de biomarcadores en relación y asociación con el desarrollo de la EA en el SD. Ambos han identificado mediciones objetivas sensibles a la emergencia de la EA prodrómica y su transición a la EA en la SD, la viabilidad de realizar evaluaciones cognitivas puntuales, y el examen de biomarcadores de imagen que facilitan con precisión la detección del declive cognitivo. En general, los hallazgos transversales han confirmado que nuestras mediciones son fiables para señalar esta población y sensibles para detectar la progresión clínica de la EA (Fortea et al., 2020; Fu et al., 2025). Por otra parte, **Sigan L. Hartley** (EE. UU.) y **Patrick Lao** (EE.UU.) destacaron la validación longitudinal de los instrumentos neuropsicológicos y sus interacciones con concretos biomarcadores de imagen, incluyendo los que están más allá de Aβ y tau, para su utilización en los ensayos clínicos preventivos (Hartley et al., 2024; Barry et al., 2025). La actual terapéutica con anticuerpos anti-amiloide tiene un perfil de seguridad vascular que exige cuidadosa atención en esta población. El identificar los cambios dinámicos en los perfiles clínicos y en los biomarcadores resulta esencial a la hora de comprender la progresión de la EA desde la estabilidad cognitiva a la MCI-DS y desde la MCI-DS a la EA en el SD. Servirá de base para precisar los objetivos y el perfil de seguridad para la próxima generación de ensayos clínicos.

En conclusión, el diagnóstico y la evaluación en el SD están entrando en una era de medicina de precisión, con biomarcadores, sistemas de neuroimagen e instrumentos digitales que ofrecen una sensibilidad sin precedentes. Estos avances serán esenciales para los ensayos clínicos y para ajustar las intervenciones a la necesidad individuales de cada persona con SD.

FORTALECIMIENTO DE CAPACIDADES INTERNACIONALES EN EL SD

Taller 1: Abordó el *Desarrollo de ecosistemas de datos* para la investigación colaborativa en el SD en la era de la inteligencia artificial, y centrado en la necesidad urgente de construir infraestructuras de datos interoperables y a gran escala para avanzar en la investigación colaborativa sobre el SD. La sesión, moderada por **Angelo Carfi** (Italia), exploró de qué manera el compartir datos internacionales, las bases de datos multi-dimensionales y el apoyo de la inteligencia artificial (IA) están reconfigurando las estrategias de investigación en este campo. El taller se inició con **Huiqing Li** (EE.UU.), que presentó la perspectiva de los NIH sobre la cohorte internacional y el compartir los datos. Su charla enfatizó la importancia de armonizar las cohortes longitudinales entre países mediante la recopilación estandarizada de datos e infraestructuras interoperables, respaldadas por un ecosistema de datos basado en la nube, en el que los investigadores analizan los datos dentro de espacios de trabajo regulados, en lugar de duplicar conjuntos de datos en silos locales. Este enfoque promueve la reutilización de datos alineada con los principios FAIR, al tiempo que reduce la duplicación de infraestructura, los riesgos de seguridad y la fragmentación analítica. **Joaquín Espinosa** (EE.UU.) presentó a la asamblea y analizó un conjunto de datos multidimensionales dentro del INCLUDE Data Hub (Centro de Datos INCLUDE). Describió la integración de datos clínicos, genómicos y fenotípicos en una infraestructura centralizada diseñada para facilitar los análisis cruzados entre estudios, respaldar la reproducibilidad y permitir el modelado computacional avanzado. **Micah Donovan** (EE. UU.) abordó la aplicación de enfoques multiómicos para investigar el retraso en el desarrollo y el envejecimiento temprano en el SD. Al integrar datos transcriptómicos, epigenómicos y proteómicos, la presentación destacó firmas moleculares emergentes que podrían subyacer tanto en las trayectorias del neurodesarrollo como en los procesos de envejecimiento acelerado característicos del SD. **Giuseppe Ramacieri** (Italia) presentó un estudio piloto italiano dirigido a establecer criterios estándar para desarrollar una base de datos e implementar enfoques basados en aprendizaje automático (*machine-learning*). La presentación destacó la necesidad de estandarizar los datos, establecer marcos de control de calidad y canales analíticos escalables

para garantizar que las herramientas de IA puedan aplicarse de forma fiable en entornos de investigación clínica y traslacional. El taller concluyó con **Pietro Lió** (Reino Unido) que analizó la intersección de la IA y la medicina mediante el estudio de un caso clínico sobre afecciones concomitantes en el SD. La presentación ilustró de qué manera el aprendizaje automático llega a identificar patrones complejos de multimorbilidad, predecir trayectorias de riesgo, e informar estrategias personalizadas del cuidado de la salud.

Taller 2: Analizó los *Programas de investigación internacional para abordar los trastornos concurrentes en el síndrome de Down: barreras y condiciones facilitadoras*, y estuvo presidido por **André Strydom** (Reino Unido). La sesión ofreció una visión de conjunto sobre los esfuerzos de investigación traslacional sobre aspectos de la Trisomía 21 que exigen estudios representativos a gran escala. El taller se abrió con la presentación del proyecto *DevInDs (Development of over-inhibition of cortical circuits in Down Syndrome)*, parte del programa ERA-NET NEURON. **Alberto Bacci** y **Marie-Claude Potier** (Francia) analizaron estudios sobre mecanismos con el fin de investigar la disfunción de circuitos corticales, poniendo el foco en el desequilibrio excitación-inhibición como sustrato neurobiológico del trastorno cognitivo en el SD (Zorrilla de San Martín et al., 2020). **Yann Herault** (Francia) presento a continuación el programa Go-DS21 (ERC Horizon 2020), centrándose sobre la sobredosis génica y su contribución a las comorbilidades durante las primeras etapas de la vida. Su presentación destacó el papel de los efectos dosis-génicos ocasionados por la trisomía a la hora de dar forma a las trayectorias del desarrollo y a los resultados de la salud a largo plazo, y destacó modelos traslacionales diseñados para analizar las relaciones entre genotipo y fenotipo. La sesión prosiguió con una visión de conjunto de la iniciativa ABC-DS (*Alzheimer Biomarkers Consortium-Down Syndrome*) financiada por NIA, presentada por **Ben Handen** y **Elizabeth Head** (EE.UU.). Este consorcio a gran escala fue descrito como un esfuerzo/piedra angular para caracterizar los biomarcadores de la EA en los adultos con SD, integrando la neuroimagen, los biomarcadores en fluidos y las evaluaciones cognitivas longitudinales, con el fin de definir las etapas de la enfermedad y facilitar el desarrollo del ensayo. **Rafael de la Torre** (España) presentó después el proyecto ICOD (*Improving*

Cognition in Down Syndrome), que se centra en una novedosa intervención farmacológica para mejorar la actividad cognitiva en el SD. **André Strydom** (Reino Unido) introdujo también la red de investigación H21, apoyada por la Fondation Lejeune, que se dedica a avanzar en la investigación en colaboración sobre la intersección de la EA con el SD. Esta red promueve protocolos armonizados, comparte infraestructuras y coordina los esfuerzos traslacionales llevados a cabo en centros europeos. **Orestes Forlenza** (Brasil) presentó el *Buriti Network (Rede Buriti)*, una iniciativa brasileña para reforzar la capacidad investigadora, promover la colaboración entre regiones, y ampliar los estudios clínicos y de biomarcadores en las poblaciones SD de toda Suramérica. Concluyó el taller con un análisis del panel que incorporó las perspectivas de organizaciones familiares, protagonizadas por **Bryn Galero** (Global Down Syndrome Foundation, EE.UU.) y **Marie-Noelle Ungeheuer** (Fundación Lejeune, Francia). Este segmento final puso de manifiesto el papel crítico de los grupos de defensa a la hora de dar forma a las prioridades, facilitar el compromiso de los participantes, y asegurar que los programas científicos estén en línea con las necesidades y expectativas de las personas con SD y sus familias.

CIENCIA Y SOCIEDAD

El simposio Ciencia & Sociedad congregó a investigadores, clínicos, defensores y personas con SD para promover el diálogo y la intersección entre los avances científicos y las experiencias vividas. El simposio fue híbrido, y las presentaciones en inglés fueron traducidas simultáneamente al italiano por intérpretes profesionales.

Se abrió la sesión con una introducción de **Alice Gennaro** (Italia), sentando las bases para una tarde estructurada alrededor de dos bloques temáticos principales: Estilo de vida y Salud, e Independencia y Calidad de Vida. Dirigido por **Lotta Granholm** (EE.UU.), el primer bloque destacó la importancia de los abordajes preventivos y basados en el estilo de vida a lo largo de toda la vida. **André Strydom** (Reino Unido) presentó *Finger-DS&LifeStyle*, destacando las estrategias multidominio de reducción de riesgo para las personas con SD. **Yann Herault** (Francia) analizo el estudio GO-DS que se centra en la sobredosis génica y su relación con las comorbilidades en las primeras etapas de la vida. **Sujata Bardhan** (EE.UU.) introdujo la iniciativa INCLUDE para familias, subrayando el papel de los conjuntos de datos armonizados para hacer avanzar los enfoques de la medicina de precisión. **Eimar McGlinchey** (Irlanda) abordó el tema crítico de elevar la conciencia y conocimiento sobre el SD en los países del Sur, destacando las desigualdades en el acceso a los servicios, diagnósticos y la participación en la investigación. La sesión concluyó con una discusión abierta que promovió la interacción entre conferenciantes y asistentes.

El segundo bloque temático, dirigido por **Anna Contardi** (Italia), trasladó el foco hacia la autonomía, el empoderamiento y la calidad de vida. **Sheri Brynard** (Suráfrica) razonó de forma motivadora sobre la inclusión y la autodeterminación. Se abrió un debate con participantes con síndrome de Down, entre ellos **Michele Comai** (consejera designada), **Riccardo Maino** (gimnasta italiano de la FISDIR y campeón mundial) y **Arianna Sacripante** (nadadora sincronizada italiana), que proporcionó una plataforma poderosa para la autodefensa y la participación directa, reforzando el principio de que las personas con síndrome de Down no sólo participan en investigaciones, sino que también contribuyen activamente al diálogo social.

La sesión de la tarde también se centró en los ensayos clínicos, la participación en investigaciones y los desafíos sanitarios. Un panel sobre ensayos clínicos con terapias antiamiloides y participación en investigaciones, moderado por **Ann Cohen** (EE. UU.) e **Isabel Barroeta** (España), abordó tanto las dimensiones científicas como las éticas de la inclusión de personas con SD en ensayos de prevención de la enfermedad de Alzheimer. **Bryn Gelaro** (*GLOBAL Down Syndrome Foundation*, EE. UU.) expuso sobre el papel de las organizaciones de defensa y apoyo en la difusión de los ensayos clínicos, presentando cuatro estudios de caso y destacando estrategias para fomentar la confianza y la participación de la comunidad. **Isabel Barroeta** ofreció una visión general de los ensayos clínicos antiamiloide en curso para el SD, situándolos en el contexto más amplio de las terapias basadas en biomarcadores. **Annie Cohen** abordó la participación en investigaciones desde la perspectiva de las familias y la implicación comunitaria, mientras que el estudio de Lumind sobre la participación en investigaciones mediante vídeo puso de relieve enfoques innovadores para una comunicación científica centrada en los participantes. A continuación, se celebró un debate multidisciplinar con la participación de representantes de los ámbitos de la educación, el servicio público y el deporte de élite, lo que reforzó el alcance social de la defensa de los derechos de las personas con SD. La sesión concluyó con un segmento dedicado a los coinvestigadores y los desafíos sanitarios. **Eric Rubenstein** (EE. UU.) expuso el papel emergente de los coinvestigadores —personas con SD que participan activamente en el diseño y la difusión de investigaciones—, reflejando un cambio de paradigma hacia una ciencia participativa. **Sujay Ghosh** (India) analizó los apremiantes desafíos sanitarios en diversos contextos mundiales, destacando las desigualdades en el acceso a la atención médica y la necesidad de intervenciones que sean sensibles a las variades culturales. Las intervenciones de clausura corrieron a cargo de **Anne-Sophie Rebillat** (Francia) y **María Carmona-Iragui** (España), copresidentas del Comité de Ciencia y Sociedad de la T21RS, quienes subrayaron la importancia de mantener un diálogo estructurado y continuo entre la ciencia y la sociedad como rasgo distintivo de las reuniones de la T21RS.

Se cerró el simposio con un resumen de conclusiones seguido de un programa cultural, con el fin de reforzar el mensaje

central de que el progreso científico habrá de avanzar mano a mano con la inclusión de la sociedad y una participación que sea significativa.

PARTICIPACIÓN DE LA FAMILIA Y LA COMUNIDAD

Junto a las sesiones científicas, la 5ª Conferencia Internacional T21RS acogió un Programa de Familia integral, llevado a cabo enteramente en italiano y diseñado específicamente para las personas con SD, sus familias y sus cuidadores. Este programa paralelo, un pilar central del compromiso de la Conferencia hacia la participación e inclusión de la sociedad, congregó a más de 400 participantes de toda Italia. Fue estructurado en forma de discusiones plenarias, sesiones temáticas y talleres interactivos, y abordó temas clave de carácter médico, psicosocial y de calidad a lo largo de la vida, de interés para las personas con SD. Los temas tratados fueron: la actividad física y los deportes, afectividad y sexualidad, nutrición y dificultades en la alimentación, comunicación y estrategias aumentativas, tratamiento de emergencias médicas, problemas de conducta, transición a la vida adulta, empleo e inclusión social, envejecimiento y riesgo de demencia. Las sesiones fueron dirigidas por un elenco multidisciplinar que abarcaba médicos, psicólogos, profesionales sanitarios afines, representantes de asociaciones nacionales SD, responsables políticos y empresarios; el conjunto aseguraba una perspectiva amplia y orientada a la práctica. Rasgo distintivo del programa fue la intervención activa de las propias personas con SD, que con sus narraciones aportaron sus propias experiencias sobre el deporte, el trabajo, las relaciones y la vida independiente, reforzando de este modo el valor de la autodefensa y de la experiencia vivida.

Además, la habilitación de puntos de escucha exclusivos y cursos prácticos en grupos pequeños facilitaron la interacción directa entre familias, profesionales sanitarios e investigadores, facilitando el diálogo, el empoderamiento y la transferencia del conocimiento científico a las prácticas diarias de atención y cuidados. Al crear este espacio estructurado y al mismo tiempo inclusivo que situó a las familias y a las personas con SD en el centro, el Programa de Familia robusteció el puente entre la investigación, la atención clínica y las necesidades de la comunidad, subrayando el papel esencial de las familias y autodefensores como compañeros a la hora de dar forma a las prioridades de la investigación, las vías a seguir en la atención sanitaria y las políticas sociales en el mundo del SD. La participación de investigadores y familias durante el congreso se vio además facilitada por un servicio de

atención a los niños en el propio lugar de la Conferencia, patrocinado por AELIS Farma.

PREMIOS

Premio a la Trayectoria Profesional "Montserrat Trueta"

Renata Bartesaghi (Italia), receptora del Premio a la Trayectoria Profesional "Montserrat Trueta" otorgado por la Fundación Catalana Síndrome de Down, ofreció una conferencia que resume los objetivos y logros de su carrera en la investigación sobre el SD. Los estudios de Renata Bartesaghi se han centrado en los mecanismos de las alteraciones del desarrollo cerebral en el SD y en la búsqueda de terapias para mejorar el deterioro cognitivo (Bartesaghi, 2023; Bartesaghi et al., 2022). Su investigación ha demostrado que la trisomía 21 altera de forma extensa la neurogénesis y el desarrollo general del cerebro desde las fases tempranas de la gestación, lo que destaca la relevancia del periodo prenatal como una ventana crítica para las intervenciones terapéuticas. En un modelo de ratón con SD, aportó pruebas novedosas de que la farmacoterapia prenatal o postnatal temprana con el antidepresivo fluoxetina puede restablecer la neurogénesis, el desarrollo cerebral y el rendimiento cognitivo. La demostración de que una intervención temprana puede contrarrestar los efectos perjudiciales de la trisomía 21 en el desarrollo cerebral puede representar un gran avance para la discapacidad intelectual en el SD (Guidi et al., 2014). Sus resultados condujeron a un ensayo clínico con fluoxetina en niños con SD, el cual mostró un beneficio cognitivo. Desde que descubrió que la fluoxetina influye positivamente en el neurodesarrollo en el SD, ha probado diversos fármacos en un modelo de ratón para ampliar el abanico de posibles tratamientos para las personas con SD. Descubrió que varios tratamientos, incluidas sustancias naturales administradas en etapas tempranas del desarrollo, fueron eficaces. El conjunto de sus estudios ha aportado pruebas de concepto de que el tratamiento temprano puede ser una carta ganadora para la prevención de la discapacidad intelectual en personas con SD.

Premios a Tesis Doctorales

La sociedad T21RS reconoció formalmente el mérito científico y la investigación de alta calidad en el campo del SD de estudiantes de doctorado recién graduados mediante la entrega de los

"Premios a la Tesis Doctoral Annette Karmiloff-Smith y Michael Harpold". Los ganadores de este Programa de Premios puesto en marcha en 2023 para tesis doctorales sobresalientes fueron:

- **Jenny Klein**, del Departamento de Anatomía y Neurobiología de la Universidad de Boston (Boston, EE. UU.), quien presentó su tesis doctoral titulada *«Desarrollo y destino de las células progenitoras neurales Olig2 en el síndrome de Down»*.
- **Xin Wang**, de la Facultad de Medicina de la Universidad Wake Forest (Carolina del Norte, EE. UU.), quien presentó su trabajo de tesis titulado *«Estudios sobre la desregulación de la síntesis de proteínas de novo en el síndrome de Down y la enfermedad de Alzheimer»*.

Premios a Pósteres

Se organizó un concurso de pósteres para jóvenes investigadores, el cual atrajo a unos 130 participantes. Durante las sesiones de pósteres, un comité de revisores evaluó los trabajos basándose tanto en la calidad del contenido de la investigación como en la capacidad de los autores para presentar su trabajo. Durante la conferencia, se otorgaron premios a los siguientes seis ganadores:

- **Anna Nathanson** del Broad Institute del MIT y Harvard (Cambridge, MA, EE. UU.), por su trabajo: *"Identifying histone post-translational modifications driving global molecular dysregulation in Down syndrome"* (Identificación de modificaciones postraduccionales de histonas que impulsan la desregulación molecular global en el síndrome de Down).
- **Natalie Edwards** de la Universidad de Columbia (Nueva York, EE. UU.), por su trabajo: *"Contributions of cerebrovascular disease, neuroinflammation, and plasma biomarker concentration to incident Alzheimer's-related diagnosis in adults with Down syndrome"* (Contribuciones de la enfermedad cerebrovascular, la neuroinflamación y la concentración de biomarcadores plasmáticos al diagnóstico incidental relacionado con el Alzheimer en adultos con síndrome de Down).

- **Barbara Zulli** de la Universidad Sapienza de Roma (Italia), por su trabajo: *"Dipeptidyl peptidase-4 (dpp4) activity is associated with accelerated aging in Down syndrome"* (La actividad de la dipeptidil peptidasa-4 (dpp4) está asociada con el envejecimiento acelerado en el síndrome de Down).
- **Lucrezia Romana Rolfi** de la Universidad Sapienza de Roma (Italia), por su trabajo: *"Role of miR-802 in brain insulin signaling and its impact on Down syndrome"* (Papel del miR-802 en la señalización de la insulina cerebral y su impacto en el síndrome de Down).
- **Katja Sandkühler** del Departamento de Neurología del Hospital Universitario LMU de Múnich (Alemania), por su trabajo: *"Theory of mind in children with Down syndrome"* (Teoría de la mente en niños con síndrome de Down).
- **Laura Reiche** del área de Neurorregeneración del Departamento de Neurología de la Facultad de Medicina y el Hospital Universitario de Düsseldorf (Alemania), por su trabajo: *"Stabilizing effects of myelin repair drugs on dysbalanced oligodendroglial differentiation upon C21orf91 overexpression"* (Efectos estabilizadores de los fármacos de reparación de mielina sobre la diferenciación oligodendroglial desequilibrada tras la sobreexpresión de C21orf91).

APOYO Y FORMACIÓN A JÓVENES INVESTIGADORES

Una característica definitoria de las conferencias de la T21RS es el énfasis en la inclusividad, la formación y el compromiso con la comunidad global del SD. La 5.ª Conferencia Internacional en Roma reforzó rotundamente estos valores, con iniciativas que apoyaron a jóvenes científicos, fomentaron colaboraciones entre continentes y reunieron a familias, clínicos e investigadores. Se concedieron sesenta becas a investigadores al inicio de su carrera, lo que garantizó una amplia participación internacional y potenció la diversidad. Se introdujeron ayudas para el cuidado infantil y una guardería con el fin de reducir las barreras a la participación y apoyar a los investigadores con responsabilidades familiares. Asimismo, los eventos de contactos profesionales (*networking*) y las sesiones de tutoría (*mentorship*) ofrecieron a los participantes la oportunidad de interactuar con líderes destacados del ámbito, promoviendo así su desarrollo profesional.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS PARA EL FUTURO

La 5ª Conferencia Internacional de la T21RS, celebrada en Roma en junio de 2024 durante el año del 10.º aniversario de la Sociedad, marcó la reunión más grande y diversa en la historia de la T21RS. El Congreso reunió a casi 500 científicos de 26 países y a más de 900 asistentes en total, lo que refleja el creciente compromiso global en la investigación del SD. El programa científico destacó la maduración de la investigación del SD hacia un campo verdaderamente multidisciplinario, que abarca la genómica y la epigenética, el desarrollo neurológico, la cognición, la neurodegeneración, las comorbilidades y la innovación terapéutica.

De la reunión surgieron varios temas fundamentales:

- **Más allá de los genes:** El campo está avanzando más allá de una visión puramente centrada en la dosis génica del SD, con una creciente evidencia de que la regulación epigenética, la remodelación de la cromatina y la actividad de los elementos transponibles desempeñan papeles centrales en la biología del SD.
- **Terapias de precisión:** Los avances en terapias basadas en mecanismos —que incluyen enfoques de terapia génica, modulación inmunológica e intervenciones dirigidas a las mitocondrias— demuestran la viabilidad cada vez mayor de las estrategias de la medicina de precisión adaptadas al SD.
- **Preparación para ensayos clínicos:** Se han logrado avances sustanciales hacia la preparación de ensayos, mediante la validación de biomarcadores en fluidos, digitales y de imagen como criterios de valoración clínicos sólidos, facilitando así el diseño de estudios intervencionistas a gran escala.
- **Intervención temprana:** Las intervenciones en las primeras etapas de la vida, incluidas las estrategias terapéuticas prenatales y de la infancia, prometen modificar las trayectorias del desarrollo, al tiempo que subrayan la importancia de realizar consideraciones éticas y de seguridad rigurosas.

Es importante destacar que el Congreso reforzó el valor de la colaboración global como piedra angular del progreso en este campo. Paralelamente, el fuerte compromiso con las familias y las comunidades, especialmente a través del Programa Familiar

de dos días en Roma (que contó con más de 400 participantes), resaltó la importancia del diálogo bidireccional entre investigadores, clínicos y las personas directamente afectadas por el SD. De cara al futuro, la investigación del SD está preparada para lograr avances transformadores.

La integración de tecnologías multiómicas, modelos experimentales de alta resolución e infraestructuras internacionales coordinadas acelerará la identificación de los mecanismos de las enfermedades y de los objetivos terapéuticos. Al mismo tiempo, la participación activa de las familias, las organizaciones de defensa y los jóvenes investigadores garantizan que la investigación futura seguirá siendo inclusiva, éticamente fundamentada y socialmente impactante. Cabe destacar que la reunión resaltó el SD no sólo como una condición de alta prioridad clínica, sino también como un modelo humano único para investigar la enfermedad de Alzheimer y el envejecimiento cerebral, con hallazgos que se extienden más allá de la trisomía 21 e informan al campo más amplio de la investigación neurodegenerativa.

En conclusión, la 5.ª Conferencia Internacional de la T21RS afirmó que la investigación del SD ha entrado en una nueva era caracterizada por la precisión, la traslación y la cooperación global. Aprovechando el impulso generado en Roma, la Sociedad espera con entusiasmo la próxima reunión bienal y la continuidad de los esfuerzos en colaboración para mejorar los resultados de salud y la calidad de vida de las personas con SD en todo el mundo.

REFERENCIAS

Abbeduto, L., Del Hoyo Soriano, L., Berry-Kravis, E., Sterling, A., Edgin, J. O., Abdelnur, N., et al. (2023). Expressive language sampling and outcome measures for treatment trials in fragile X and down syndromes: composite scores and psychometric properties. *Scientific Reports*, *13*(1), 9267. https://doi.org/10.1038/s41598-023-36087-3

Adams, A. D., Guedj, F., & Bianchi, D. W. (2020). Placental development and function in trisomy 21 and mouse models of Down syndrome: Clues for studying mechanisms underlying atypical development. *Placenta*, *89*, 58–66. https://doi.org/10.1016/j.placenta.2019.10.002

Aguilar, L. F., Du, A., Kofler, J., Ikonomovic, M. D., Lai, F., Brickman, A. M., et al. (2023). Blood-brain barrier neuropathology in individuals with Down syndrome and Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *19*(S13), e079447. https://doi.org/10.1002/alz.079447

Aldecoa, I., Barroeta, I., Carroll, S. L., Fortea, J., Gilmore, A., Ginsberg, S. D., et al. (2024). Down Syndrome Biobank Consortium: A perspective. *Alzheimers Dement*, *20*(3), 2262–2272. https://doi.org/10.1002/alz.13692

Aslam, A. A., Baksh, R. A., Pape, S. E., Strydom, A., Gulliford, M. C., Chan, L. F., et al. (2022). Diabetes and Obesity in Down Syndrome Across the Lifespan: A Retrospective Cohort Study Using U.K. Electronic Health Records. *Diabetes Care*, *45*(12), 2892– 2899. https://doi.org/10.2337/dc22-0482

Bansal, P., Banda, E. C., Glatt-Deeley, H. R., Stoddard, C. E., Linsley, J. W., Arora, N., et al. (2024). A dynamic in vitro model of Down syndrome neurogenesis with trisomy 21 gene dosage correction. *Science Advances*, *10*(23), eadj0385. https://doi.org/10.1126/sciadv.adj0385

Barry, A., Peven, J. C., Handen, B. L., Bolt, D., Krinsky-McHale, S. J., Hom, C. L., et al. (2025). Longitudinal investigation of gait and Alzheimer's disease in adults with Down syndrome. *Alzheimers Dement*, *21*(4), e70211. https://doi.org/10.1002/alz.70211

Bartesaghi, R. (2023). Brain circuit pathology in Down syndrome: from neurons to neural networks. *Reviews In The Neurosciences*, *34*(4), 365–423. https://doi.org/10.1515/revneuro-2022-0067

Bartesaghi, R., Vicari, S., & Mobley, W. C. (2022). Prenatal and Postnatal Pharmacotherapy in Down Syndrome: The Search to Prevent or Ameliorate Neurodevelopmental and Neurodegenerative Disorders. *Annual Review Of Pharmacology And Toxicology*, *62*, 211–233. https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-041521-103641

Benejam, B., Videla, L., Vilaplana, E., Barroeta, I., Carmona-Iragui, M., Altuna, M., et al. (2020). Diagnosis of prodromal and Alzheimer's disease dementia in adults with Down syndrome using neuropsychological tests. *Alzheimers Dement (Amst)*, *12*(1), e12047. https://doi.org/10.1002/dad2.12047

Brown, A. L., de Smith, A. J., Gant, V. U., Yang, W., Scheurer, M. E., Walsh, K. M., et al. (2019). Inherited genetic susceptibility to acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome. *Blood*, *134*(15), 1227–1237. https://doi.org/10.1182/blood.2018890764

Bujarrabal-Dueso, A., Sendtner, G., Meyer, D. H., Chatzinikolaou, G., Stratigi, K., Garinis, G. A., et al. (2023). The DREAM complex functions as conserved master regulator of somatic DNA-repair capacities. *Nature Structur-*

al & Molecular Biology, *30*(4), 475– 488. https://doi.org/10.1038/s41594-023-00942-8

Capone, G., Stephens, M., Santoro, S., Chicoine, B., Bulova, P., Peterson, M., et al. (2020). Co-occurring medical conditions in adults with Down syndrome: A systematic review toward the development of health care guidelines. Part II. *Am J Med Genet A*, *182*(7), 1832–1845. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61604

Capone, G. T., Chicoine, B., Bulova, P., Stephens, M., Hart, S., Crissman, B., et al. (2018). Co-occurring medical conditions in adults with Down syndrome: A systematic review toward the development of health care guidelines. *Am J Med Genet A*, *176*(1), 116– 133. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38512

Chicoine, B., Rivelli, A., Fitzpatrick, V., Chicoine, L., Jia, G., & Rzhetsky, A. (2021). Prevalence of Common Disease Conditions in a Large Cohort of Individuals With Down Syndrome in the United States. *J Patient Cent Res Rev*, *8*(2), 86–97. https://doi.org/10.17294/2330-0698.1824

Chung, J., Donelan, K., Macklin, E. A., Schwartz, A., Elsharkawi, I., Torres, A., et al. (2021a). A randomized controlled trial of an online health tool about Down syndrome. *Genet Med*, *23*(1), 163– 173. https://doi.org/10.1038/s41436-020-00952-7

Chung, J., Sarathy, A., Hsieh, Y. G., Estey, G., Torres, A., Patsiogiannis, V., et al. (2021b). Assessment of Stakeholder Engagement in a Down Syndrome Research Study. *J Patient Cent Res Rev*, *8*(1), 64–67. https://doi.org/10.17294/2330-0698.1777

Cranley, J., Kanemaru, K., Bayraktar, S., Knight-Schrijver, V., Hulbert, R., Lana-Elola, E., et al. (2025). Developmental Dynamics of Human Cardiogenesis: A multi-omic reference and its disruption in Trisomy 21. *bioRxiv*, *2024.2004.2029.591736*. https://doi.org/10.1101/2024.04.29.591736

Csumitta, K. D., Gotts, S. J., Clasen, L. S., Martin, A., & Lee, R., N (2022). Youth with Down syndrome display widespread increased functional connectivity during rest. *Scientific Reports*, *12*(1), 9836. https://doi.org/10.1038/s41598-022-13437-1

Delabar, J. M., Allinquant, B., Bianchi, D., Blumenthal, T., Dekker, A., Edgin, J. (2016). Changing Paradigms in Down Syndrome: The First International Conference of the Trisomy 21 Research Society. *Mol Syndromol, 7*(5), 251–261. https://doi.org/10.1159/000449049

Demir, A., & Rosas, H. D. (2024). Altered interhemispheric connectivity in Huntington's Disease. *Neuroimage Clin*, *44*, 103670. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2024.103670

De Rosa, L., Fasano, D., Zerillo, L., Valente, V., Izzo, A., Mollo, N., et al. (2022). Down Syndrome Fetal Fibroblasts Display Alterations of Endosomal Trafficking Possibly due to SYNJ1 Overexpression. *Frontiers In Genetics*, *13*, 867989. https://doi.org/10.3 3 8 9 / f g e n e . 2 0 2 2 . 8 6 7 9 8 9

Duchon, A., Del Mar Muniz Moreno, M., Chevalier, C., Nalesso, V., Andre, P., Fructuoso-Castellar, M., et al. (2022). Ts66Yah, a mouse model of Down syndrome with improved construct and face validity. *Dis Model Mech*, *15*(12). https://doi.org/10.1242/dmm.049721

Dunn, L. N., Niemeyer, B. F., Eduthan, N. P., Schade, K. A., Waugh, K. A., Brown, C., et al. (2025). Altered Hepatic Metabolism in Down Syndrome. *bioRxiv*. https://doi.org/10.1101/2025.05.27.656393

Edwards, N. C., Lao, P. J., Alshikho, M. J., Ericsson, O. M., Rizvi, B., Petersen,

M. E., et al. (2024). Cerebrovascular disease is associated with Alzheimer's plasma biomarker concentrations in adults with Down syndrome. *Brain Commun*, *6*(5), fcae331. https://doi.org/10.1093/braincomms/fcae331

Esposito, F., Dell'Aquila, F., Rhiel, M., Auricchio, S., Chmielewski, K. O., Andrieux, G., et al. (2024). Safe and effective liver-directed AAV-mediated homology-independent targeted integration in mouse models of inherited diseases. *Cell Rep Med*, *5*(7), 101619. https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101619

Fleming, V., Piro-Gambetti, B., Patrick, A., Zammit, M., Alexander, A., Christian, B. T., et al. (2021). Physical activity and cognitive and imaging biomarkers of Alzheimer's disease in down syndrome. *Neurobiology Of Aging*, *107*, 118–127. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2021.07.016

Flores-Aguilar, L., Hamlett, E. D., Araya, P., Barone, E., Bhattacharyya, A., Carmona-Iragui, M. (2025). Imagine, Discover, Inspire: Proceedings of the 4th International Conference of the Trisomy 21 Research Society. *Neuromolecular Med, 27*(1), 5. https://doi.org/10.1007/s12017-024-08824-y

Fortea, J., Vilaplana, E., Carmona-Iragui, M., Benejam, B., Videla, L., Barroeta, I., et al. (2020). Clinical and biomarker changes of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study. *Lancet*, *395*(10242), 1988–1997. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30689-9

Fortea, J., Zaman, S. H., Hartley, S., Rafii, M. S., Head, E., & Carmona- Iragui, M. (2021). Alzheimer's disease associated with Down syndrome: a genetic form of dementia. *Lancet Neurology*, *20*(11), 930–942. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00245-3

Fructuoso, M., Fernandez-Blanco, A., Gallego-Roman, A., Sierra, C., de Lagran, M. M., Lorenzon, N., et al. (2023). Exploring the link between hedonic overeating and prefrontal cortex dysfunction in the Ts65Dn trisomic mouse model. *Cellular And Molecular Life Sciences*, *80*(12), 370. https://doi.org/10.1007/s000018-023-05009-x

Fuca, E., Costanzo, F., Celestini, L., Mandarino, A., & Vicari, S. (2021). Characterization of Sleep Disturbances in Children and Adolescents with Down Syndrome and Their Relation with Cognitive and Behavioral Features. *International Journal Of Environmental Research And Public Health*, *18*(9). https://doi.org/10.3390/ijerph18095001

Fu, J. F., Garimella, A., Lapointe, A., Aye, W. W. T., Chen, C. D., Lee, J. H., et al. (2025). Joint spatial associations of amyloid beta and tau pathology in Down syndrome and preclinical Alzheimer's disease: Cross-sectional associations with early cognitive impairments. *Alzheimers Dement*, *21*(7), e70424. https://doi.org/10.1002/alz.70424

Fukami-Gartner, A., Baburamani, A. A., Dimitrova, R., Patkee, P. A., Ojinaga-Alfageme, O., Bonthrone, A. F., et al. (2023). Comprehensive volumetric phenotyping of the neonatal brain in Down syndrome. *Cerebral Cortex*, *33*(14), 8921–8941. https://doi.org/10.1093/cercor/bhad171

Gimenez, S., Altuna, M., Blessing, E., Osorio, R. M., & Fortea, J. (2021). Sleep Disorders in Adults with Down Syndrome. *J Clin Med*, *10*(14). https://doi.org/10.3390/jcm10143012

Gimenez, S., Vaque-Alcazar, L., Zhu, N., Benejam, B., Arranz, J., Mau-

re-Blesa, L., et al. (2025). Impact of Alzheimer's disease on sleep in adults with Down syndrome. *Alzheimers Dement*, *21*(7), e70400. https://doi.org/10.1002/alz.70400

Guidi, S., Stagni, F., Bianchi, P., Ciani, E., Giacomini, A., De Franceschi, M., et al. (2014). Prenatal pharmacotherapy rescues brain development in a Down's syndrome mouse model. *Brain*, *137*(Pt 2), 380–401. https://doi.org/10.1093/brain/awt340

Handen, B. L., Mapstone, M., Hartley, S., Andrews, H., Christian, B., Lee, J. H., et al. (2025). The Alzheimer's Biomarker Consortium-Down Syndrome (ABC-DS): A 10-year report. *Alzheimers Dement*, *21*(5), e70294. https://doi.org/10.1002/alz.70294

Harisinghani, A., Cottrell, C., Donelan, K., Lam, A. D., Pulsifer, M., & Santoro, S. L. (2024). Practicalities (and real-life experiences) of dementia in adults with Down syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, *196*(4), e32098. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.32098

Hartley, S. L., Fleming, V., Schworer, E. K., Peven, J., Handen, B. L., Krinsky-McHale, S., et al. (2023). Timing of Alzheimer's Disease by Intellectual Disability Level in Down Syndrome. *Journal Of Alzheimer'S Disease*, *95*(1), 213–225. https://doi.org/10.3233/JAD-230200

Hartley, S. L., Handen, B., Tudorascu, D., Lee, L., Cohen, A., Schworer, E. K., et al. (2024). AT(N) biomarker profiles and Alzheimer's disease symptomology in Down syndrome. *Alzheimers Dement*, *20*(1), 366–375. https://doi.org/10.1002/alz.13446

Hasle, H., Abrahamsson, J., Arola, M., Karow, A., O'Marcaigh, A., Reinhardt, D., et al. (2008). Myeloid leukemia in children 4 years or older with Down syndrome often lacks GATA1 mutation and cytogenetics and risk of relapse are more akin to sporadic AML. *Leukemia*, *22*(7), 1428–1430. https://doi.org/10.1038/sj.leu.2405060

Hasle, H., Clemmensen, I. H., & Mikkelsen, M. (2000). Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet*, *355*(9199), 165–169. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)05264-2

Hawley, L. E., Stringer, M., Deal, A. J., Folz, A., Goodlett, C. R., & Roper, R. J. (2024). Sex-specific developmental alterations in DYRK1A expression in the brain of a Down syndrome mouse model. *Neurobiology Of Diseases*, *190*, 106359. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2023.106359

Hillerstrom, H., Fisher, R., Janicki, M. P., Chicoine, B., Christian, B. T., Esbensen, A., et al. (2024). Adapting prescribing criteria for amyloid-targeted antibodies for adults with Down syndrome. *Alzheimers Dement*, *20*(5), 3649–3656. https://doi.org/10.1002/alz.13778

Hinman, J. D., Elahi, F., Chong, D., Radabaugh, H., Ferguson, A., Maillard, P., et al. (2023). Placental growth factor as a sensitive biomarker for vascular cognitive impairment. *Alzheimers Dement*, *19*(8), 3519–3527. https://doi.org/10.1002/alz.12974

Hoyo, L. D., Xicota, L., Sanchez-Benavides, G., Cuenca-Royo, A., de Sola, S., Langohr, K., et al. (2015). Semantic Verbal Fluency Pattern, Dementia Rating Scores and Adaptive Behavior Correlate With Plasma Abeta42 Concentrations in Down Syndrome Young Adults. *Frontiers In Behavioral Neuroscience*, *9*, 301. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00301

Idris, M., Saini, F., Pape, S. E., Baksh, R. A., Cahart, M. S., & Strydom, A. (2023). Common mental health disorders and cognitive decline in a lon-

gitudinal Down syndrome cohort. *BJPsych Open*, *9*(6), e206. https://doi.org/10.1192/bjo.2023.590
Jones, J. T. (2022). Treatment of Down Syndrome-Associated Arthritis with JAK Inhibition. *Case Rep Rheumatol, 2022*, 4889102. https://doi.org/10.1155/2022/4889102
Ju, Y. E., Lucey, B. P., & Holtzman, D. M. (2014). Sleep and Alzheimer disease pathology–a bidirectional relationship. *Nat Rev Neurol*, *10*(2), 115–119. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.269
Kazuki, Y., Gao, F. J., Yamakawa, M., Hirabayashi, M., Kazuki, K., Kajitani, N., et al. (2022). A transchromosomic rat model with human chromosome 21 shows robust Down syndrome features. *American Journal Of Human Genetics*, *109*(2), 328–344. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2021.12.015
LaCombe, J. M., Sloan, K., Thomas, J. R., Blackwell, M. P., Crawford, I., Wallace, J. M., et al. (2024). Sex specific emergence of trisomic Dyrk1a-related skeletal phenotypes in the development of a Down syndrome mouse model. *bioRxiv*. https://doi.org/10.1101/2024.05.24.595804
Lambert, K., Moo, K. G., Arnett, A., Goel, G., Hu, A., Flynn, K. J., et al. (2022). Deep immune phenotyping reveals similarities between aging, Down syndrome, and autoimmunity. *Science Translational Medicine*, *14*(627), eabi4888. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abi4888
Lana-Elola, E., Aoidi, R., Llorian, M., Gibbins, D., Buechsenschuetz, C., Bussi, C., et al. (2024). Increased dosage of DYRK1A leads to congenital heart defects in a mouse model of Down syndrome. *Science Translational Medicine*, *16*(731), eadd6883. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.add6883
Lana-Elola, E., Watson-Scales, S., Slender, A., Gibbins, D., Martineau, A., Douglas, C., et al. (2016). Genetic dissection of Down syndrome-associated congenital heart defects using a new mouse mapping panel. *Elife*, *5*. https://doi.org/10.7554/eLife.11614
Lanzillotta, C., Baniowska, M. R., Prestia, F., Sette, C., Nalesso, V., Perluigi, M., et al. (2024). Shaping down syndrome brain cognitive and molecular changes due to aging using adult animals from the Ts66Yah murine model. *Neurobiology Of Diseases*, *196*, 106523. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2024.106523
Lao, P., Edwards, N., Flores-Aguilar, L., Alshikho, M., Rizvi, B., Tudorascu, D., et al. (2024). Cerebrovascular disease emerges with age and Alzheimer's disease in adults with Down syndrome. *Scientific Reports*, *14*(1), 12334. https://doi.org/10.1038/s41598-024-61962-y
Lao, P. J., Gutierrez, J., Keator, D., Rizvi, B., Banerjee, A., Igwe, K. C., et al. (2020). Alzheimer-Related Cerebrovascular Disease in Down Syndrome. *Annals Of Neurology*, *88*(6), 1165–1177. https://doi.org/10.1002/ana.25905
Lee, N. R., Adeyemi, E. I., Lin, A., Clasen, L. S., Lalonde, F. M., Condon, E., et al. (2016). Dissociations in Cortical Morphometry in Youth with Down Syndrome: Evidence for Reduced Surface Area but Increased Thickness. *Cerebral Cortex*, *26*(7), 2982–2990. https://doi.org/10.1093/cercor/bhv107
Lee, N. R., Nayak, A., Irfanoglu, M. O., Sadeghi, N., Stoodley, C. J., Adeyemi, E., et al. (2020). Hypoplasia of cerebellar afferent networks in Down syndrome revealed by DTI-driven tensor based morphometry. *Scientific Reports*, *10*(1), 5447. https://doi.org/10.1038/s41598-020-61799-1
Letourneau, A., Santoni, F. A., Bonilla, X., Sailani, M. R., Gonzalez, D., Kind,

J., et al. (2014). Domains of genome-wide gene expression dysregulation in Down's syndrome. *Nature*, *508*(7496), 345– 350. https://doi.org/10.1038/nature13200

Levenga, J., Peterson, D. J., Cain, P., & Hoeffer, C. A. (2018). Sleep Behavior and EEG Oscillations in Aged Dp(16)1Yey/+ Mice: A Down Syndrome Model. *Neuroscience*, *376*, 117–126. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.02.009

Liggett, L. A., Galbraith, M. D., Smith, K. P., Sullivan, K. D., Granrath, R. E., Enriquez-Estrada, B., et al. (2021). Precocious clonal hematopoiesis in Down syndrome is accompanied by immune dysregulation. *Blood Adv*, *5*(7), 1791–1796. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003858

Li, H., Cherry, S., Klinedinst, D., DeLeon, V., Redig, J., Reshey, B., et al. (2012). Genetic modifiers predisposing to congenital heart disease in the sensitized Down syndrome population. *Circulation. Cardiovascular Genetics*, *5*(3), 301–308. https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.111.960872

Lindberg, M. F., Deau, E., Miege, F., Greverie, M., Roche, D., George, N., et al. (2023). Chemical, Biochemical, Cellular, and Physiological Characterization of Leucettinib-21, a Down Syndrome and Alzheimer's Disease Drug Candidate. *Journal Of Medicinal Chemistry*, *66*(23), 15648–15670. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c01888

Li, Z., Chang, T. C., Junco, J. J., Devidas, M., Li, Y., Yang, W., et al. (2023). Genomic landscape of Down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, *142*(2), 172–184. https://doi.org/10.1182/blood.2023019765

Martinez de Lagran, M., Elizalde-Torrent, A., Paredes, R., Clotet, B., & Dierssen, M. (2022). Lamivudine, a reverse transcriptase inhibitor, rescues cognitive deficits in a mouse model of down syndrome. *Journal Of Cellular And Molecular Medicine*, *26*(15), 4210–4215. https://doi.org/10.1111/jcmm.17411

Martini, A. C., Gross, T. J., Head, E., & Mapstone, M. (2022). Beyond amyloid: Immune, cerebrovascular, and metabolic contributions to Alzheimer disease in people with Down syndrome. *Neuron*, *110*(13), 2063–2079. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.04.001

Martini, A. C., Helman, A. M., McCarty, K. L., Lott, I. T., Doran, E., Schmitt, F. A., et al. (2020). Distribution of microglial phenotypes as a function of age and Alzheimer's disease neuropathology in the brains of people with Down syndrome. *Alzheimers Dement (Amst)*, *12*(1), e12113. https://doi.org/10.1002/dad2.12113

Meijer, L., Chretien, E., & Ravel, D. (2024). Leucettinib-21, a DYRK1A Kinase Inhibitor as Clinical Drug Candidate for Alzheimer's Disease and Down Syndrome. *Journal Of Alzheimer'S Disease*, *101*(s1), S95–S113. https://doi.org/10.3233/JAD-240078

Miyoshi, E., Morabito, S., Henningfield, C. M., Das, S., Rahimzadeh, N., Shabestari, S. K., et al. (2024). Spatial and single-nucleus transcriptomic analysis of genetic and sporadic forms of Alzheimer's disease. *Nature Genetics*, *56*(12), 2704–2717. https://doi.org/10.1038/s41588-024-01961-x

Mollo, N., Aurilia, M., Scognamiglio, R., Zerillo, L., Cicatiello, R., Bonfiglio, F., et al. (2022). Overexpression of the Hsa21 Transcription Factor RUNX1

Modulates the Extracellular Matrix in Trisomy 21 Cells. *Frontiers In Genetics*, *13*, 824922. https://doi.org/10.3 3 8 9 / f g e n e . 2 0 2 2 . 8 2 4 9 2 2
Mollo, N., Esposito, M., Aurilia, M., Scognamiglio, R., Accarino, R., Bonfiglio, F., et al. (2021). Human Trisomic iPSCs from Down Syndrome Fibroblasts Manifest Mitochondrial Alterations Early during Neuronal Differentiation. *Biology (Basel)*, *10*(7). https://doi.org/10.3390/biology10070609
Murray, A., Gough, G., Cindric, A., Vuckovic, F., Koschut, D., Borelli, V., et al. (2023). Dose imbalance of DYRK1A kinase causes systemic progeroid status in Down syndrome by increasing the un-repaired DNA damage and reducing LaminB1 levels. *EBioMedicine*, *94*, 104692. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.1 0 4 6 9 2
Nordquist, S. K., Smith, S. R., & Pierce, J. T. (2018). Systematic Functional Characterization of Human 21st Chromosome Orthologs in Caenorhabditis elegans. *G3 (Bethesda)*, *8*(3), 967–979. https://doi.org/10.1534/g3.118.200019
Pape, S. E., Baksh, R. A., Startin, C., Hamburg, S., Hithersay, R., & Strydom, A. (2021). The Association between Physical Activity and CAMDEX-DS Changes Prior to the Onset of Alzheimer's Disease in Down Syndrome. *J Clin Med*, *10*(9). https://doi.org/10.3390/jcm10091882
Ptomey, L. T., Oreskovic, N. M., Hendrix, J. A., Nichols, D., & Agiovlasitis, S. (2022). Weight management recommendations for youth with Down syndrome: Expert recommendations. *Front Pediatr*, *10*, 1064108. https://doi.org/10.3389/fped.2022.1064108
Ptomey, L. T., Saunders, R. R., Saunders, M., Washburn, R. A., Mayo, M. S., Sullivan, D. K., et al. (2018a). Weight management in adults with intellectual and developmental disabilities: A randomized controlled trial of two dietary approaches. *Journal Of Applied Research In Intellectual Disabilities*, *31*(Suppl 1), 82–96. https://doi.org/10.1111/jar.12348
Ptomey, L. T., Washburn, R. A., Goetz, J. R., Sullivan, D. K., Gibson, C. A., Mayo, M. S., et al. (2021). Weight Loss Interventions for Adolescents With Intellectual Disabilities: An RCT. *Pediatrics*, *148*(3). https://doi.org/10.1542/peds.2021-050261
Ptomey, L. T., Washburn, R. A., Mayo, M. S., Greene, J. L., Lee, R. H., Szabo-Reed, A. N., et al. (2018b). Remote delivery of weight management for adults with intellectual and developmental disabilities: Rationale and design for a 24 month randomized trial. *Contemporary Clinical Trials*, *73*, 16–26. https://doi.org/10.1016/j.cct.2018.08.010
Rachubinski, A. L., Wallace, E., Gurnee, E., Enriquez-Estrada, B. A., Worek, K. R., Smith, K. P., et al. (2024). JAK inhibition decreases the autoimmune burden in Down syndrome. *Elife*, *13*. https://doi.org/10.7554/eLife.99323
Reeves, R. H., Delabar, J., Potier, M. C., Bhattacharyya, A., Head, E., Lemere, C., et al. (2019). Paving the Way for Therapy: The Second International Conference of the Trisomy 21 Research Society. *Molecular Syndromology*, *9*(6), 279–286. https://doi.org/10.1159/000494231
Rosas, H. D., Lee, S. Y., Bender, A. C., Zaleta, A. K., Vangel, M., Yu, P., et al. (2010). Altered white matter microstructure in the corpus callosum in Huntington's disease: implications for cortical disconnection. *Neuroimage*, *49*(4), 2995–3004. https://doi.org/10.1 0 1 6 / j . n e u r o i m a g e . 2 0 0 9 . 1 0 . 0 1 5
Rosso, M., Fremion, E., Santoro, S. L., Oreskovic, N. M., Chitnis, T., Skotko,

B. G., et al. (2020). Down Syndrome Disintegrative Disorder: A Clinical Regression Syndrome of Increasing Importance. *Pediatrics*, *145*(6). https://doi.org/10.1542/peds.2019-2939

Rowton, M., Perez-Cervantes, C., Hur, S., Jacobs-Li, J., Lu, E., Deng, N., et al. (2022). Hedgehog signaling activates a mammalian heterochronic gene regulatory network controlling differentiation timing across lineages. *Developmental Cell*, *57*(18), 2181– 2203e2189. https://doi.org/10.1016/j.devcel.2022.08.009

Saini, F., Dell'Acqua, F., & Strydom, A. (2022). Structural Connectivity in Down Syndrome and Alzheimer's Disease. *Front Neurosci*, *16*, 908413. https://doi.org/10.3389/fnins.2022.908413

Santoro, J. D., Jafarpour, S., Khoshnood, M. M., Boyd, N. K., Vogel, B. N., Nguyen, L., et al. (2024a). Safety and tolerability of intravenous immunoglobulin infusion in Down syndrome regression disorder. *Am J Med Genet A*, *194*(5), e63524. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.63524

Santoro, J. D., Khoshnood, M. M., Jafarpour, S., Nguyen, L., Boyd, N. K., Vogel, B. N., et al. (2024b). Neuroimaging abnormalities associated with immunotherapy responsiveness in Down syndrome regression disorder. *Annals Of Clinical And Translational Neurology*, *11*(4), 1034–1045. https://doi.org/10.1002/acn3.52023

Santoro, J. D., Patel, L., Kammeyer, R., Filipink, R. A., Gombolay, G. Y., Cardinale, K. M., et al. (2022a). Assessment and Diagnosis of Down Syndrome Regression Disorder: International Expert Consensus. *Frontiers In Neurology*, *13*, 940175. https://doi.org/10.3 3 8 9 / f n e u r . 2 0 2 2 . 9 4 0 1 7 5

Santoro, J. D., Spinazzi, N. A., Filipink, R. A., Hayati-Rezvan, P., Kammeyer, R., Patel, L., et al. (2023). Immunotherapy responsiveness and risk of relapse in Down syndrome regression disorder. *Transl Psychiatry*, *13*(1), 276. https://doi.org/10.1038/s41398-023-02579-z

Santoro, S. L., Baumer, N. T., Cornacchia, M., Franklin, C., Hart, S. J., Haugen, K., et al. (2022b). Unexplained regression in Down syndrome: Management of 51 patients in an international patient database. *Am J Med Genet A*, *188*(10), 3049–3062. https://doi.org/10.1 0 0 2 / a j m g . a . 6 2 9 2 2

Santoro, S. L., Harisinghani, A., Bregman, C., Cottrell, C., Pulsifer, M. B., Shaffer, M., et al. (2025). Implementing a Quality Improvement Initiative to Screen for Dementia in a Down Syndrome Specialty Clinic. *Am J Med Genet A*, *197*(4), e63948. https://doi.org/10.1 0 0 2 / a j m g . a . 6 3 9 4 8

Sarver, D. C., Xu, C., Velez, L. M., Aja, S., Jaffe, A. E., Seldin, M. M., et al. (2023). Dysregulated systemic metabolism in a Down syndrome mouse model. *Mol Metab*, *68*, 101666. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2022.101666

Schwartzman, O., Savino, A. M., Gombert, M., Palmi, C., Cario, G., Schrappe, M., et al. (2017). Suppressors and activators of JAK-STAT signaling at diagnosis and relapse of acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *114*(20), E4030–E4039. https://doi.org/10.1073/pnas.1702489114

Schworer, E. K., Handen, B. L., Petersen, M., O'Bryant, S., Peven, J. C., Tudorascu, D. L., et al. (2024). Cognitive and functional performance and plasma biomarkers of early Alzheimer's disease in Down syndrome. *Alzheimers Dement (Amst)*, *16*(2), e12582. https://doi.org/10.1002/dad2.12582

Scoppola, V., Crudele, A., Mosca, A., Panera, N., Camillo, C. D., Bock, C., et al.

(2025). Lifestyle Intervention Improves Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease in Children with Down Syndrome. *Nutrients*, *17*(14). https://doi.org/10.3390/nu17142331

Shott, S. R., Amin, R., Chini, B., Heubi, C., Hotze, S., & Akers, R. (2006). Obstructive sleep apnea: Should all children with Down syndrome be tested? *Archives Of Otolaryngology - Head And Neck Surgery*, *132*(4), 432–436. https://doi.org/10.1 0 0 1 / a r c h o t o l . 1 3 2 . 4 . 4 3 2

Sierra, C., De Toma, I., Cascio, L. L., Vegas, E., & Dierssen, M. (2021). Social Factors Influence Behavior in the Novel Object Recognition Task in a Mouse Model of Down Syndrome. *Frontiers In Behavioral Neuroscience*, *15*, 772734. https://doi.org/10.3 3 8 9 / f n b e h . 2 0 2 1 . 7 7 2 7 3 4

Sierra, C., Sabariego-Navarro, M., Fernandez-Blanco, A., Cruciani, S., Zamora-Moratalla, A., Novoa, E. M., et al. (2024). The lncRNA Snhg11, a new candidate contributing to neurogenesis, plasticity, and memory deficits in Down syndrome. *Molecular Psychiatry*, *29*(7), 2117–2134. https://doi.org/10.1038/s41380-024-02440-9

Sit, Y. T., Takasaki, K., An, H. H., Xiao, Y., Hurtz, C., Gearhart, P. A., et al. (2023). Synergistic roles of DYRK1A and GATA1 in trisomy 21 megakaryopoiesis. *JCI Insight*, *8*(23). https://doi.org/10.1172/jci.insight.172851

Strydom, A., Coppus, A., Blesa, R., Danek, A., Fortea, J., Hardy, J., et al. (2018). Alzheimer's disease in Down syndrome: An overlooked population for prevention trials. *Alzheimers Dement (N Y)*, *4*, 703–713. https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.10.006

Suginobe, H., Ishida, H., Ishii, Y., Ueda, K., Yoshihara, C., Ueyama, A., et al. (2023). Isogenic pairs of induced-pluripotent stem-derived endothelial cells identify DYRK1A/PPARG/EGR1 pathway is responsible for Down syndrome-associated pulmonary hypertension. *Human Molecular Genetics*, *33*(1), 78–90. https://doi.org/10.1 0 9 3 / h m g / d d a d 1 6 2

Sullivan, K. D., Lewis, H. C., Hill, A. A., Pandey, A., Jackson, L. P., Cabral, J. M., et al. (2016). Trisomy 21 consistently activates the interferon response. *Elife*, *5*. https://doi.org/10.7554/eLife.16220

Thurman, A. J., Edgin, J. O., Sherman, S. L., Sterling, A., McDuffie, A., Berry-Kravis, E., et al. (2021). Spoken language outcome measures for treatment studies in Down syndrome: feasibility, practice effects, test-retest reliability, and construct validity of variables generated from expressive language sampling. *J Neurodev Disord*, *13*(1), 13. https://doi.org/10.1186/s11689-021-09361-6

Tsou, A. Y., Bulova, P., Capone, G., Chicoine, B., Gelaro, B., Harville, T. O., et al. (2020). Medical Care of Adults With Down Syndrome: A Clinical Guideline. *Journal Of The American Medical Association*, *324*(15), 1543–1556. https://doi.org/10.1001/jama.2020.17024

Uus, A. U., Kyriakopoulou, V., Makropoulos, A., Fukami-Gartner, A., Cromb, D., Davidson, A., et al. (2023). BOUNTI: Brain vOlumetry and aUtomated parcellatioN for 3D feTal MRI. *bioRxiv*. https://doi.org/10.1101/2023.04.18.537347

Valay, L., & Potier, M. C. (2025). Reviewing the possible connection between cerebral amyloid angiopathy and blood-brain barrier integrity in Down syndrome. *Alzheimers Dement*, *21*(10), e70814. https://doi.org/10.1002/alz.70814

Videla, L., Benejam, B., Barroeta, I., Fernandez, S., Altuna, M., Arranz, J., et

al. (2025). The Down Alzheimer Barcelona Neuroimaging Initiative (DABNI) and its contributions to understanding Alzheimer's disease in Down syndrome: A decade of discovery. *Alzheimers Dement*, *21*(6), e70259. https://doi.org/10.1002/alz.70259

Wahl, L., Karim, A., Hassett, A. R., van der Doe, M., Dijkhuizen, S., & Badura, A. (2024). Multiparametric Assays Capture Sex- and Environment-Dependent Modifiers of Behavioral Phenotypes in Autism Mouse Models. *Biol Psychiatry Glob Open Sci*, *4*(6), 100366. https://doi.org/10.1016/j.bpsgos.2024.100366

Waschl, N., Khng, K. H., Bull, R., Ng, E. L., Sun, H., & Chan, W. T. (2023). Screening for executive function difficulties: An evaluation of the Behavior Rating Inventory of Executive Function-2nd Edition Screener, Teacher Report (BRIEF2-TS). *Psychological Assessment*, *35*(4), 366–377. https://doi.org/10.1037/pas0001188

Waugh, K. A., Minter, R., Baxter, J., Chi, C., Galbraith, M. D., Tuttle, K. D., et al. (2023). Triplication of the interferon receptor locus contributes to hallmarks of Down syndrome in a mouse model. *Nature Genetics*, *55*(6), 1034–1047. https://doi.org/10.1038/s41588-023-01399-7

Wong, H., Levenga, J., Cain, P., Rothermel, B., Klann, E., & Hoeffer, C. (2015). RCAN1 overexpression promotes age-dependent mitochondrial dysregulation related to neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*, *130*(6), 829–843. https://doi.org/10.1007/s00401-015-1499-8

Xing, Z., Li, Y., Cortes-Gomez, E., Jiang, X., Gao, S., Pao, A., et al. (2023). Dissection of a Down syndrome-associated trisomy to separate the gene dosage-dependent and -independent effects of an extra chromosome. *Human Molecular Genetics*, *32*(13), 2205–2218. https://doi.org/10.1093/hmg/ddad056

Xu, K., Li, S., Muskens, I. S., Elliott, N., Myint, S. S., Pandey, P., et al. (2022). Accelerated epigenetic aging in newborns with Down syndrome. *Aging Cell*, *21*(7), e13652. https://doi.org/10.1111/acel.13652

Zammit, M. D., Betthauser, T. J., McVea, A. K., Laymon, C. M., Tudorascu, D. L., Johnson, S. C., et al. (2024). Characterizing the emergence of amyloid and tau burden in Down syndrome. *Alzheimers Dement*, *20*(1), 388–398. https://doi.org/10.1002/alz.13444

Zanella, M., Vitriolo, A., Andirko, A., Martins, P. T., Sturm, S., O'Rourke, T., et al. (2019). Dosage analysis of the 7q11.23 Williams region identifies BAZ1B as a major human gene patterning the modern human face and underlying self-domestication. *Science Advances*, *5*(12), eaaw7908. https://doi.org/10.1126/sciadv.aaw7908

Zigman, W. B. (2013). Atypical aging in Down syndrome. *Developmental Disabilities Research Reviews*, *18*(1), 51–67. https://doi.org/10.1 0 0 2 / d d r r . 1 1 2 8

Zorrilla de San Martin, J., Donato, C., Peixoto, J., Aguirre, A., Choudhary, V., De Stasi, A. M., et al. (2020). Alterations of specific cortical GABAergic circuits underlie abnormal network activity in a mouse model of Down syndrome. *Elife*, *9*. https://doi.org/10.7554/eLife.58731

Publicaciones de la Fundación Iberoamericana Down21

Colección DOCUMENTOS

- 100 Editoriales en Canal Down21
- Programación educativa para escolares con síndrome de Down. *E. Ruiz*
- Los bebés con síndrome de Down tienen derecho a vivir. *J.-A. Rondal*
- Respirar por la boca: Consecuencias, prevención y tratamiento. *S. Galetti*
- Síndrome de Down. Comunicar la noticia: Primer acto terapéutico. 3ª ed. *J. Flórez*
- Progresando juntos. Nuevos editoriales de www.down21.org (2010-2017). 2ª ed.
- ¿Cómo favorecer la autonomía personal de mi hijo con síndrome de Down? *B. Garvía*
- Regresión de origen desconocido en el síndrome de Down. Una nueva entidad. *J. Flórez, M.C. Ortega*
- Terapia farmacológica: Neurodesarrollo y neurodegeneración en el síndrome de Down. *Fundación Iberoamericana Down21*
- Historia de mi vida. *F. Bulit Goñi*
- Para mejor servir. Editoriales 2018-2025. Revista Virtual Down21. Volumen III

Colección RECURSOS

- Síndrome de Down: lectura y escritura (sólo en versión digital). *M.V. Troncoso, M. del Cerro*
- Síndrome de Down: habilidades tempranas de comunicación. Una guía para padres y profesionales. *L. Kumin*
- Síndrome de Down: Neurobiología, neuropsicología, salud mental. Bases para la intervención en el aprendizaje, la conducta y el bienestar mental. *J. Flórez, B. Garvía, R. Fernández-Olaria*
- Educación postsecundaria en entorno universitario para alumnos con discapacidad intelectual. Experiencias y resultados. *D. Cabezas, J. Flórez (Coord.)*

- Síndrome de Down y Autismo: Cuando dos mundos se encuentran. Una guía para padres y profesionales. *M. Froehlke, R. Zaborek (Coord.)*
- Psicoterapia y Farmacoterapia en la Discapacidad Intelectual. *B. Garvía, J. Flórez*
- Enfermedad de Alzheimer & Síndrome de Down: Guía práctica para cuidadores. *J. Moran y National Down Syndrome Society*
- Síndrome de Down. Mi visión y presencia. *M.V. Troncoso.*
- La esperanza pedagógica vivida por padres de hijos con síndrome de Down. *K. Armijos Yambay*
- La vida adulta en el síndrome de Down. *J. Flórez (Coord.)*
- Bienestar mental en los adultos con síndrome de Down: Una guía para comprender y evaluar sus cualidades y problemas emocionales y conductuales. 2ª Edición. *D. McGuire, B. Chicoine*
- Érase una vez el síndrome de Down. (En coedición con CEPE Editorial) *E. Ruiz*

Cuadernos de Actualidad

1. La investigación en el síndrome de Down: propuestas actuales y recomendaciones. *66 páginas*
2. La medición de los resultados en los estudios de investigación sobre las personas con síndrome de Down. *52 páginas*
3. Enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down: 1. Perspectivas familiares. 2. Causas, algo más que amiloide *67 páginas*
4. El desarrollo de la actividad física en las personas con síndrome de Down. 1. Consecuencias sobre la salud. 2. Obstáculos y factores facilitadores. *60 páginas*
5. El trastorno del espectro autista en el síndrome de Down: 1. Experiencias de los cuidadores. 2. Patología comórbida en niños con síndrome de Down y autismo. *49 páginas*
6. Trastorno de regresión en el síndrome de Down: 1 Actualizaciones y avances terapéuticos. 2. Experiencias negativas en la niñez y desarrollo del 'Trastorno de regresión en el síndrome de Down. *56 páginas*
7. La inclusión del alumnado con síndrome de Down en los centros educativos: De las adaptaciones curriculares al Diseño Universal para el Aprendizaje. *78 páginas*

8. Tratamientos psicofarmacológicos en el síndrome de Down y en el trastorno del espectro autista: la actualidad en la investigación y consideraciones de carácter práctico. *48 páginas*
9. Experiencias educativas de los alumnos con síndrome de Down en el Reino Unido. 1. Puntos de vista de los padres 2. Puntos de vista de los educadores sobre sus funciones y responsabilidades y sobre los factores relativos a una inclusión eficaz. *79 páginas.*
10. El sueño en las personas con síndrome de Down. *68 páginas.*
11. La motivación y el esfuerzo en las personas con síndrome de down: de la infancia a la vida adulta. *63 páginas*
12. La atención a la salud física y mental de las personas con síndrome de Down. *91 páginas*
13. La Primera Noticia: Asignatura todavía pendiente. *75 páginas*
14. El cuidado a las personas con discapacidad y evolución humana: Claroscuros. *58 páginas*
15. Actualizaciones médicas en el síndrome de Down. *94 páginas*
16. Intervenciones en la enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down. *96 páginas*
17. La disfunción inmunitaria en el síndrome de Down. *108 páginas*
18. El paso a la Educación Secundaria Obligatoria del alumnado con síndrome de Down en España: Reflexiones y propuestas. *60 páginas*

REVISTAS

- Revista Virtual Canal Down21 , mensual
- Síndrome de Down: Vida Adulta, cuatrimestral

PÁGINAS WEB

- www.down21.org
- www.downciclopedia.org
- www.sindromedownvidaadulta.org

SÍNDROME DE DOWN - CUADERNOS DE ACTUALIDAD, 19

PROMOVER LA EXCELENCIA INVESTIGADORA SOBRE EL SÍNDROME DE DOWN

Actas de la 5ª Conferencia Internacional de la Trisomy 21 Research Society

Este Cuaderno de Actualidad ofrece una exposición precisa del desarrollo de la 5ª Conferencia Internacional de la *Trisomy 21 Research Society* (T21RS), cuyo lema fue "Promover la excelencia investigadora sobre el síndrome de Down". La T21RS se fundó en 2014 por iniciativa de Mara Dierssen (España), Jean Maurice Delabar (Francia) y Roger Reeves (EE.UU.), con la misión de promover a escala mundial una investigación traslacional, colaborativa y de alta calidad sobre el síndrome de Down (SD). Los creadores tomaron conciencia de la necesidad de aunar esfuerzos para potenciar la comunicación internacional, y potenciar la coparticipación y la información.

Uno de los medios de que dispone la T21RS para mejor desarrollar sus objetivos es la celebración bianual de las Conferencias Internacionales sobre el SD. Esta 5ª Conferencia Internacional, celebrada en Roma en 2024, nos ofrece, mediante la publicación de estas Actas, un amplio y extenso compendio de los temas analizados por cerca de 500 científicos de 26 países de 5 continentes, con más de 900 asistentes en total, incluyendo familias y cuidadores.

Se aprecia la magnitud de la intercomunicación entre grupos investigadores de diferentes países, que se manifiesta por: 1) la creación y disponibilidad de bancos de material biológico común, 2) la realización conjunta del estudio siguiendo la misma preceptiva y 3) la permanente conversación a la hora de analizar los resultados que se van consiguiendo hasta llegar a la fase final de mostrar materialmente los resultados conseguidos. Lo expuesto aquí ofrece una idea cabal de la diversidad y amplitud con que la investigación relacionada con la biología y vida de la persona con SD está madurando y alcanzando cotas de gran calidad.

Familias y asociaciones de apoyo participaron en las reuniones generales y compartieron preocupaciones, intereses y logros en las sesiones explícitamente dedicadas a ellas.

FUNDACIÓN TATIANA PÉREZ DE GUZMÁN EL BUENO

FUNDACION COMPLEMENTA SINDROME DE DOWN

FUNDACIÓN CÁNTABRA SALUD Y BIENESTAR SOCIAL

Colegio de Médicos de Cantabria