



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina



**FACULTAD
DE MEDICINA**

**ACORTAMIENTO DE LOS TELÓMEROS EN EL
SÍNDROME DE DOWN Y PARÁLISIS CEREBRAL**

TRABAJO DE FIN DE GRADO 2018-2019

AUTOR: MARTA DE URIBE VILORIA

TUTOR: JUAN JOSÉ TELLERÍA ORRIOLS

Este trabajo no hubiera sido posible
sin la dedicación y apoyo recibidos
de **Juan José Telleria**,
y la paciencia y comprensión
de **Nieves Vilorio**.

ÍNDICE

TÍTULO	1
ABSTRACT	1
RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
SUJETOS Y MÉTODOS	4
<i>Pacientes, familias y controles</i>	4
<i>Extracción de DNA</i>	4
<i>Medición de los Telómeros mediante PCR en tiempo real (rtPCR)</i>	5
<i>Genotipado de TERT y TERC</i>	5
<i>Análisis Estadístico</i>	5
RESULTADOS	6
DISCUSIÓN.....	12
CONCLUSIÓN	15
BIBLIOGRAFÍA	16
ANEXOS	19
<i>Tablas</i>	19
<i>Tablas opcionales</i>	24
<i>Figuras y leyendas</i>	25

TÍTULO

Acortamiento de los Telómeros en el Síndrome de Down y Parálisis Cerebral

ABSTRACT

Intellectual disability has a global prevalence between 1-3%. Down syndrome and Cerebral Palsy are two entities associated to intellectual disability with high impact on society and easy to diagnose. In recent decades, life expectancy in people with intellectual disability has increased which has been accompanied by premature aging whose genetic cause is unknown. Telomere shortening is involved in the cellular and body aging. We have studied, by quantitative real time PCR, the telomere length in subjects with Down syndrome and Cerebral Palsy and compared with a control group searching for differences that could explain the accelerated aging of both groups. We found differences between subjects with Down syndrome and cerebral palsy and healthy subjects matched by age ($p < 0.001$ in all cases). The analysis of the genotype distribution of two polymorphisms associated with a low telomerase activity: TERT-1327C>T (rs2735940) and TERC-63G>A (rs2293607) did not show any difference between groups. Analysis of telomere length in siblings with a similar age of subjects with cerebral palsy and their parents show shorter telomeres length that control subjects with same age suggesting that telomere shortening in these families could increase susceptibility to cerebral palsy.

RESUMEN

La Discapacidad Intelectual se presenta con una prevalencia global del 1-3%. El Síndrome de Down y la Parálisis cerebral son dos entidades de diagnóstico sencillo, asociadas a discapacidad intelectual, con gran impacto social. En las últimas décadas la esperanza de vida de personas con discapacidad intelectual ha aumentado, acompañándose de un envejecimiento prematuro cuya causa genética se desconoce. El acortamiento telomérico, se ve involucrado en el proceso de envejecimiento celular y corporal. Mediante PCR cuantitativa en tiempo real (rtPCR), hemos estudiado la longitud telomérica en sujetos con síndrome de Down y Parálisis Cerebral, comparándolo posteriormente con un grupo Control, buscando diferencias que pudiesen explicar el envejecimiento acelerado de ambos grupos. Encontramos diferencias entre los sujetos con síndrome de Down y Parálisis Cerebral y Controles sanos tras emparejarlos por grupos de edad ($p < 0.001$ en todos los casos). El análisis de la distribución genotípica de dos polimorfismos asociados con baja actividad telomérica: TERT-1327C>T (rs2735940) y TERC-63G>A (rs2293607) no mostró ninguna diferencia entre grupos. El análisis de la longitud telomérica en hermanos con edades próximas a los sujetos con

parálisis cerebral y sus padres, muestra longitudes teloméricas menores que en los Controles del mismo grupo de edad, lo que sugiere que el acortamiento telomérico en estas familias podría aumentar la susceptibilidad a padecer Parálisis Cerebral.

INTRODUCCIÓN

La Discapacidad Intelectual (DI) se caracteriza por limitaciones significativas de las funciones intelectuales, comportamiento y habilidades adaptativas a nivel conceptual, social y práctico. Se origina en menores de 18 años (AAIDD, Schalock et al,2010). Su prevalencia global es del 1-3 % (Roeleveld et al, 1997;Leonard and Wen, 2002) y en más del 60% de los casos, es de origen desconocido (Rauch et al,2006). Sin embargo podemos encontrar dos patologías relacionadas a discapacidad intelectual, que tienen características fenotípicas y clínicas claramente definidas: el síndrome de Down (SD) y la Parálisis Cerebral (PC).

La esperanza de vida en personas con discapacidad intelectual se ha visto incrementada en las últimas décadas. Mientras que en la población general el proceso gradual de envejecimiento se ve acelerado a partir de los 65-70 años, en sujetos con discapacidad intelectual este aceleramiento se produce a los 40-50 años. En sujetos con SD este envejecimiento se ve antes, sobre los 35 años (Strax et al, 2010; Berjano and Garcia, 2010). Pese a que este envejecimiento prematuro se ve altamente influenciado por factores como el estilo de vida, déficits en el sistema sanitario, patologías concomitantes, medicación, etc. Es importante y de gran interés estudiar un posible origen genético.

Los telómeros, son regiones de DNA no codificante situadas al final de los cromosomas eucariotas. En humanos, se componen de repeticiones en tándem de la siguiente secuencia de nucleótidos: *TTAGGG*. El DNA telomérico (tDNA) se combina en dos cadenas. Su extremo 3' es rico en Guanina y Citosina de distribución asimétrica, formando una estructura secundaria en bucle, estabilizado por uniones proteicas específicas (Blackburn, 1991).

En células germinales (Kim et al, 1994) y tejidos en desarrollo (Ulaner et al, 1998) se encuentra activo un mecanismo de replicación telomérica, la Telomerasa. Hay evidencias de su presencia en células endometriales (Kyo et al, 1999), la capa basal de la epidermis (Ueda et al, 1997) y el sistema hematopoyético (Norrback and Roos, 1997).

La Telomerasa es un complejo formado por tres componentes principales: el TERT de la familia de la Transcriptasa inversa, el ácido ribonucleico TERC y una proteína auxiliar llamada Disquerina (DKC1) (Blackburn, 2000^a; Cohen et al, 2007). En células que

presentan Telomerasa activa, el tDNA se mantiene en un estado dinámico, conocido como “*Telomere Homeostasis*” (Blackburn, 2000b; Shampay and Blackburn, 1988). Sin embargo, en cada ciclo de división celular, la longitud de los telómeros se reduce pese a tener la maquinaria celular necesaria para completar su replicación. Si esto no ocurriera, la célula podría llegar a adquirir un estado de inmortalidad que supondría una proliferación celular excesiva (Wright and Shay, 1995).

En las células somáticas, en las que el sistema de la Telomerasa está suprimido, cada replicación y división celular subsecuente resulta en la pérdida de entre 100 y 200 pares de bases en el extremo 5' de la secuencia telomérica que se corresponde con el espacio dejado por el fragmento de *Okazaki*. Por ello, tras un número determinado de divisiones (entre 40 y 70) la longitud del telómero llega a un punto crítico (2.5Kb) alcanzando el punto de *Hayflick* (Hayflick, 1968). Este proceso lleva a la célula a entrar en un estado de senescencia en el cual es metabólicamente activa y viable, pero no puede continuar proliferando (Martin et al, 1970). Este mecanismo es irreversible y se acompaña de cambios morfológicos y de la expresión genética que contribuyen al envejecimiento del cuerpo (Thomas et al, 2008).

El objetivo del estudio ha sido el análisis de las diferencias entre la longitud de los telómeros de sujetos con síndrome de Down o Parálisis Cerebral con los de un grupo de sujetos sin ningún tipo de discapacidad intelectual.

SUJETOS Y MÉTODOS

Pacientes, familias y controles

Obtuvimos 167 muestras de células bucales (67 mujeres y 100 varones, de edades comprendidas entre 11 y 80 años, con una media de edad de 35.57 años): 113 muestras fueron de pacientes con síndrome de Down (47 mujeres y 66 varones, con edades comprendidas entre 11 y 69 años, con una media de edad de 37.20 años) (**tabla 1**), y 54 muestras procedentes de pacientes con Parálisis Cerebral (20 mujeres y 34 varones, con edades comprendidas entre 11 y 80 años, con una media de edad de 32.70). La Parálisis Cerebral se había producido a consecuencia de distress fetal perinatal en 31 sujetos, 2 casos habían sufrido meningitis, en un caso se atribuye a un traumatismo craneo encefálico, en otro caso aislado se atribuyó a una malformación cerebelosa, en 19 sujetos es de etiología desconocida y un único caso fue secundario a un proceso quirúrgico. Las muestras fueron recogidas en colegios y residencias especialmente adaptadas para personas con discapacidad intelectual pertenecientes a Castilla y León (España). La recogida de muestras se realizó tras la obtención del Consentimiento Informado, de acuerdo a los estándares legales Españoles para Estudios Clínicos y el comité ético del hospital de Salamanca y Valladolid (Castilla y León, España). Desarrollamos un protocolo consistente en 10 items para reglar la recogida de información, datos clínicos y epidemiológicos de cada uno de los participantes en el estudio.

Así mismo contactamos con las familias y tras conseguir el consentimiento informado de 10 de ellas, recogimos muestras de células bucales. En estas familias nos centramos en analizar a los hermanos de sujetos con Parálisis Cerebral con edades que no difirieran en más de 10 años entre ellos. También recogimos información clínica y epidemiológica de estos sujetos.

Por otro lado también se obtuvieron muestras de saliva pertenecientes a 115 sujetos sin discapacidad intelectual (60 mujeres y 54 varones, con edades comprendidas entre 17 y 80 años, con una media de edad de 46.50 años) en el Hospital Universitario de Salamanca (Castilla y León, España).

Extracción de DNA

Se extrajo DNA de alto peso molecular de las células de la mucosa oral obtenidas mediante torundas secas (sin medio) y estériles (*Aptaca*). La extracción del DNA se llevó a cabo empleando Buffer Fornace, EDTA, proteinasa K y SDS. La mezcla se incubó a 55°C tras lo cual se procedió a la extracción y purificación del DNA mediante tratamiento de la mezcla con fenol-cloroformo, CIAA (cloroformo isoamil alcohol 24:1) y etanol.

Medición de los Telómeros mediante PCR en tiempo real (rtPCR)

La longitud telomérica se midió mediante PCR en tiempo real comparativa y cuantitativa. Como gen de control endógeno se escogió el *gen 36b4*. El método empleado se basó en el de Gil y Coetzer (Gil and Coetzer, 2004) empleando los mismos primers desarrollados por Cawthon (Cawthon, 2002) y el sistema de PCR en tiempo real StepOnePlus™ (*Applied Biosystems*) con Software 2.1 StepOne (*Applied Biosystems*). Para ajustar las condiciones de temperatura y la calidad de cada reactivo, se llevó a cabo un experimento inicial obteniendo las curvas estándar de cada reacción. Finalmente las PCRs presentaron una eficiencia del 88.915% y un coeficiente de determinación de 0.976 para la amplificación del *gen 36b4*, así como una eficiencia de 76.665% y un coeficiente de determinación de 0.974 para los Telómeros.

Se empleó una concentración de DNA de 10ng DNA/reacción. La amplificación telomérica se llevó a cabo con 1µl de “forward” primer (5µM) y 2.33µl de “reverse” primer (5µM), la amplificación del *gen 36b4* se realizó con 0.4µl de cada primer (5µM). Se llevaron a cabo 40 ciclos tanto para valorar la longitud telomérica como para la amplificación del *gen 36b4*, con una temperatura de anillado (*annealing temperature*) de 60°C durante 30 segundos.

Genotipado de TERT y TERC

Analizamos los polimorfismos TERT -1327C>T (rs2735940, C_1839086_10) y TERC -63G>A (rs2293607, C_16184740_10) mediante discriminación alélica en PCR en tiempo real, empleando un sistema de PCR en tiempo real StepOnePlus™ (*Applied Biosystems*). El programa de amplificación para ambos polimorfismos presentaba una temperatura de anillado (*annealing*) de 60°C durante 1 minuto y se realizó en 40 ciclos.

Análisis Estadístico

El análisis estadístico de la longitud de los telómeros se calculó empleando los siguientes programas: el software StepOne 2.1 (*Applied Biosystems*), Excel 12.0 (*Office 2007*), y Genex 5.2.1 Enterprise (*MultiD Analyses AB*). Toda la información estaba desapareada y dependiendo de su distribución, paramétrica o no paramétrica, aplicamos *t-test* o *U-Mann-Whitney test* respectivamente.

El análisis estadístico de los polimorfismos TERT y TERC se realizó empleando SPSS v.18 para PC. Todas las variables fueron cualitativas. Se empleó el análisis *chi-cuadrado* (X^2) para determinar las diferencias en la distribución genotípica y alélica entre los diferentes grupos.

Los valores P (Pvalues) $p < 0.05$ se consideraron significativos.

RESULTADOS

La longitud media de los telómeros de cada grupo se representa en la **tabla 2**. Se emplea el test estadístico *U-Mann-Whitney* para comparar los grupos con discapacidad intelectual y el grupo control, obteniendo resultados significativos ($p < 0.001$). Del mismo modo también se obtuvieron resultados significativos al comparar los grupos con síndrome de Down y Parálisis Cerebral de forma independiente con el grupo control ($p < 0.001$ y $p < 0.001$ respectivamente) y entre ellos ($p < 0.001$).

Resultados en cada grupo

Grupos	Número de sujetos	Medias Relativas	STDEV	Tipo de distribución
Controles	115	6.71	2.32	No paramétrica
Discapacidad intelectual	167	3.94	1.49	No paramétrica
SD	113	3.94	1.17	No paramétrica
PC	54	3.94	2.00	No paramétrica

Tabla 2: número de sujetos, medias relativas, STDEV y tipo de distribución de cada grupo. STDEV: desviación estándar. PC: Parálisis Cerebral. SD: Síndrome de Down.

A continuación se dividió cada grupo por rango de edad para poder analizar así el acortamiento de los telómeros en relación con el incremento de edad. Al comparar en el grupo de control los rangos de edad menores de 35 años y mayores de 35 años no se encontraron diferencias significativas, al igual que al comparar en este mismo grupo los rangos de edad menores y mayores de 40, 50 incluso 60 años. Lo que sí se pudo observar fue que a partir de los 60 años, en el grupo control, la longitud de telómeros empieza a decrecer.

En el grupo de pacientes con síndrome de Down se observaron diferencias al comparar la longitud de los telómeros entre los rangos de edad menores de 35 años y mayores de 35 años ($p = 0.023$). Se pudo objetivar que con el aumento de edad la longitud telomérica disminuía. No fue posible realizar una comparativa significativa entre las medias de los rangos paciente con SD menores de 60 años y pacientes con SD mayores de 60 años, pues este último estaba constituido por menos de 6 pacientes.

En cuanto al grupo de sujetos con Parálisis Cerebral el estudio mostró una disminución de la longitud de los telómeros a partir de los 35 años ($p = 0.009$) y tras los 40 años ($p = 0.02$). No se pudieron obtener resultados significativos al comparar los rangos de

edad menores y mayores de 50 años y menores y mayores de 60 años, puesto que los grupos de pacientes con PC mayores de 50 y 60 años contaban con menos de 6 sujetos.

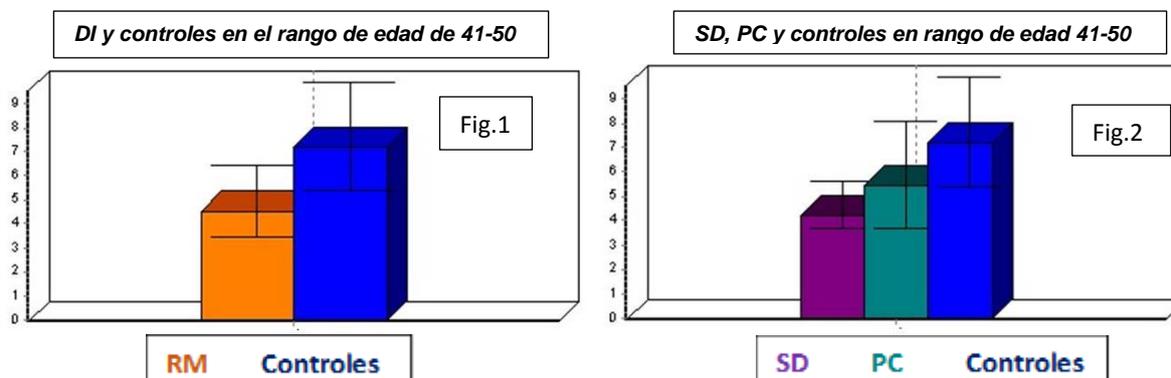
Una vez que cada grupo (control, SD y PC) se había dividido por rangos de edad, se procedió a realizar una comparativa entre los grupos, apareando por edad. En el rango de edad de menores de 35 años, se obtuvieron resultados significativos al comparar los grupos de sujetos con discapacidad intelectual (DI), el grupo de pacientes con SD y el grupo con PC con el grupo de control (población general) ($p < 0.001$, $p < 0.001$ y $p = 0.001$). No hubo resultados significativos al comparar entre sí el grupo de sujetos SD con el de PC ($p = 0.11$). Las diferencias en la longitud de los telómeros también resultaron ser significativas al comparar los tres grupos (DI, SD y PC) con el grupo de control en el rango de edad de mayores de 35 años ($p < 0.001$, $p < 0.001$ y $p = 0.01$ respectivamente). Del mismo modo, la comparativa entre los grupos SD y PC en este rango de edad resultó en diferencias significativas ($p < 0.001$). Estos resultados se mantuvieron en el rango de edad 0-40 años ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.004$ y $p = 0.01$) y en mayores de 40 años ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.004$ y $p = 0.02$). En el rango de edad 0-50 años y 0-60 años se mostraron diferencias similares a las descritas previamente ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.001$ y $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$ y $p < 0.001$ respectivamente).

El grupo de sujetos con parálisis Cerebral no presentaba más de 6 miembros en los rangos de edad mayores a 50 años y mayores de 60 años, por lo tanto no pudo ser comparado. De forma semejante, en el grupo con síndrome de Down el rango de edad de mayores de 60 años fue excluido del estudio de las diferencias en longitud de los telómeros por la misma razón. Sin embargo tomando el grupo de pacientes con discapacidad intelectual el rango de mayores de 50 años y comparándolo con el grupo control continúa habiendo diferencias significativas ($p < 0.001$) como también ocurre en el rango de edad de mayores de 60 ($p < 0.001$). El grupo de pacientes con SD mayores de 50 también mostró diferencias significativas al compararlo con el grupo control ($p = 0.002$). (**Tabla 2 opcional**)

Tabla opcional 2

Rangos De edad	P entre grupos			
	DI vs Control	SD vs Control	PC vs Control	SD vs PC
≤35	<0.001	<0.001	0.001	0.11
>35	<0.001	<0.001	0.001	<0.001
≤40	<0.001	<0.001	0.004	0.01
>40	<0.001	<0.001	0.004	0.02
≤50	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
>50	<0.001	0.002	---	
≤60	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
>60	<0.001	---	---	

Con el objetivo de obtener grupos con edad comparable y verificar que realmente hay diferencias en la longitud telomérica de los diferentes grupos, se seleccionó el rango de edad **41-50 años** en todos los grupos y se realizó de nuevo la comparativa de sus respectivas longitudes teloméricas. Se observaron diferencias significativas al comparar el grupo de individuos con discapacidad intelectual y con síndrome de Down con el grupo control, pero no al comparar los sujetos con Parálisis Cerebral al grupo control ($p < 0.001$, $p < 0.001$ y $p < 0.088$ respectivamente). Al comparar el grupo con SD con el de PC pudimos encontrar diferencias significativas ($p = 0.04$). (**Tabla 3, figs. 1 y 2**)

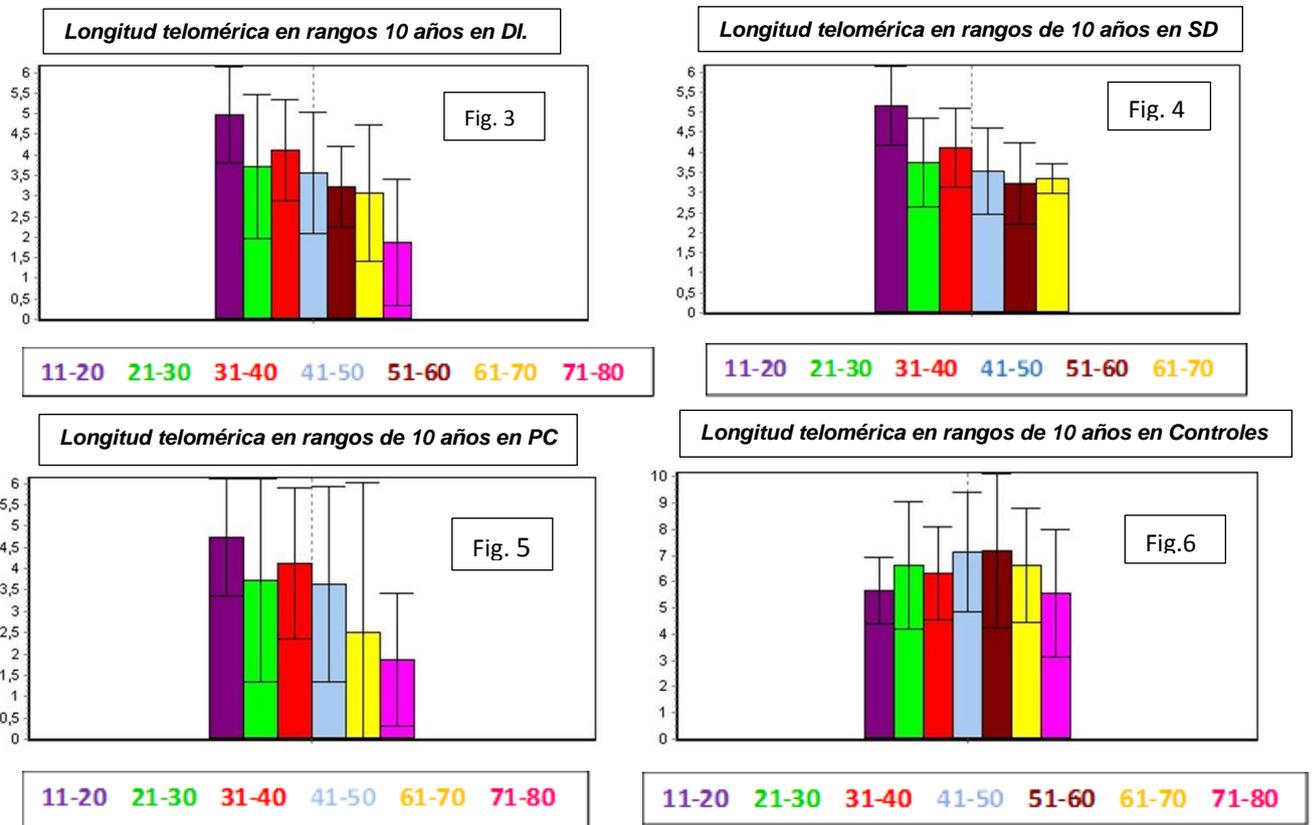


La clasificación por grupos según los rangos de edad de 10 años y los resultados observados sobre el acortamiento telomérico conforme aumenta la edad se muestran en la **Tabla 3 y figuras 3, 4, 5 y 6**.

Longitud de los telómeros en cada subgrupo

Rangos	Sujetos				Medias Relativas				STDEV			
	DI	SD	PC	Controles	DI	SD	PC	Controles	DI	SD	PC	Controles
11-20	29	15	14	2	4.96	5.16	4.74	5.64	1.18	1.18	1.37	1.31
21-30	30	17	13	22	3.72	3.73	3.71	6.64	1.75	1.75	2.39	2.40
31-40	48	35	13	17	4.11	4.10	4.12	6.34	1.22	1.22	1.77	1.77
41-50	37	27	10	23	4.56	4.22	5.48	7.22	1.49	0.98	2.18	2.25
51-60	15	15	0	21	3.21	3.22	-	7.19	0.99	0.99	-	2.92
61-70	6	4	2	23	3.05	3.33	2.50	6.61	1.66	1.66	3.52	2.18
71-80	2	0	2	7	1.87	-	1.86	5.57	1.54	-	1.5	2.42

Tabla 3: Número de sujetos, Medias Relativas y STDEV de cada subgrupo obtenidas en los grupos de pacientes con discapacidad intelectual (Probandos) y población general (Controles) al hacer la división en rangos de edad de 10 años. STDEV: desviación estándar. DI: Discapacidad intelectual. SD: Síndrome de Down. PC: Parálisis Cerebral. En rojo se resalta el grupo con rango de edad 41 and 50 años.



Se estudiaron también dos polimorfismos asociados a una actividad reducida de la telomerasa: TERT-1327C>T (rs2735940) (Matsubara et al,2006) y TERC-63G>A (rs2293607) (Njajou et al,2010), buscando una causa genética que pudiese justificar el acortamiento de los telómeros en individuos con SD y PC.

El estudio del polimorfismo TERT-1327 C>T no obtuvo resultados significativos en la frecuencia genotípica al comparar el grupo de probandos, el grupo con SD y el grupo con PC con el grupo de control ($p=0.173$, $p=0.307$ y $p=0.168$ respectivamente). Tampoco se encontraron diferencias significativas al comparar los grupos SD y PC ($p=0.587$).

Se agruparon los alelos y se calculó la odds ratio con un intervalo de confianza del 95%, obteniendo los resultados de la **Tabla 4**.

Agrupación genotípica en TERT-1327C>T

Grupos	TT+TC/CC	TT/TC+CC
Retraso Vs Controles	$p=0.314$ OR=1.339 (C.I. 0.758-2.366)	$p=0.094$ OR=0.598 (C.I. 0.327-1.096)
SD Vs Controles	$p=0.300$ OR=1.396 (C.I. 0.742-2.629)	$p=0.243$ OR=0.676 (C.I. 0.349-1.308)
PC Vs Controles	$p=0.563$ OR=1.260 (C.I. 0.575-2.757)	$p=0.061$ OR=0.485 (C.I. 0.226-1.042)
SD Vs PC	$p=0.804$ OR=1.109 (C.I. 0.491-2.504)	$p=0.373$ OR=1.393 (C.I. 0.671-2.891)

Tabla 4: Agrupación genotípica de TERT -1327C>T en sujetos con discapacidad intelectual, SD, PC y grupo de control. SD: Síndrome de Down. PC: Parálisis Cerebral. OR: odd ratio. T: Timina. C: Citosina.

Se seleccionaron los 10 sujetos con mayor acortamiento telomérico en los grupos de SD y PC. Tras lo que se compararon sus polimorfismos con los polimorfismos del resto de integrantes de sus respectivos grupos, no encontrando resultados significativos: $p=0.664$ en el grupo SD y $p=0.232$ en el grupo PC. Posteriormente, se compararon estos sujetos con el grupo de controles obteniendo resultados similares (SD: $p=0.841$ y PC: $p=0.069$).

Cuando se comparó la incidencia de TERC-63G>A en los tres grupos (DI, SD y PC) con la del grupo de control, se pudo objetivar únicamente una tendencia hacia la significancia

en el caso de los pacientes ($p=0.0047$). Sin embargo no se encontraron diferencias significativas al comparar de forma aislada el grupo SD y el grupo PC con el grupo control (SD: $p=0.139$ y PC: $p=0.089$). La comparativa entre los grupos SD y PC, no mostró diferencias significativas en la frecuencia de las genotipos ($p=0.670$).

En la **tabla 5** se muestran las odds ratio con un intervalo de confianza del 95%.

Agrupación genotípica de TERC-63G>A

Grupos	AA+AG/GG	AA/AG+GG
Discapacidad intelectual Vs Controles	$p=0.034$ OR=0.584 (C.I. 0.354-0.961)	$p=0.652$ OR=0.790 (C.I. 0.284-2.202)
SD Vs Controles	$p=0.131$ OR=0.659 (C.I. 0.384-1.133)	$p=0.581$ OR=0.736 (C.I. 0.247-2.194)
PC Vs Controles	$p=0.038$ OR=0.474 (C.I. 0.232-0.968)	$p=0.948$ OR= 0.953 (C.I. 0.229-3.965)
SD Vs PC	$p=0.804$ OR=1.109 (C.I. 0.491-2.504)	$P=0.710$ OR=0.772 (C.I. 0.196-3.034)

Tabla 5: Agrupamiento de los genotipos TERC -63G>A en sujetos con discapacidad intelectual, SD, PC y el grupo de control. SD: Síndrome de Down. PC: Parálisis Cerebral. OR: odd ratio. A: Adenina. G: Guanina.

Posteriormente se decidió estudiar el origen del acortamiento telomérico en pacientes con parálisis cerebral, por lo que recogieron muestras de saliva de los hermanos y progenitores de dichos pacientes. Al analizar estos datos se pudo observar que la longitud telomérica de los familiares de pacientes con PC es similar a la de estos, principalmente entre hermanos (**Tabla 6**).

DISCUSIÓN

Pese a que la media de edad de los grupos de sujetos con Parálisis cerebral y síndrome de Down era algo menor que la del grupo control, nuestros resultados mostraron un claro acortamiento telomérico en la población con discapacidad intelectual, en específico al comparar los grupos PC y SD con la población de control. Para evitar una posible distorsión de los resultados debido a los valores de edades extremas, se procedió a dividir la muestra en rangos de edad, y se seleccionó el rango de 41-50 años como referencia en cada grupo. Una vez realizada esta división se confirmaron los resultados obtenidos en el estudio general, objetivándose una longitud media telomérica mucho mayor en el grupo de controles. Otro resultado notable es la similitud entre las longitudes teloméricas medias de los grupos SD y PC.

Los resultados reflejaron, en todos los grupos, un descenso de la longitud telomérica asociado al aumento de edad de los sujetos, siendo este acortamiento mucho más precoz en los grupos de pacientes con SD y PC que en la población control, pudiendo observarse que a partir de los 30 años la longitud telomérica disminuye de forma importante respecto a la longitud en menores de 30 años. En el grupo con PC este acortamiento es espacialmente notable a partir de los 40 años de edad, cuando se presenta una aceleración importante en el acortamiento de los telómeros. Por el contrario en el grupo control, no se aprecia este acortamiento hasta edades cercanas a los 70 años. Por otro lado se hace notar la ausencia de sujetos mayores de 50-60 años integrando los grupos con SD y PC, esto se debe a que en ambos casos la esperanza de vida es menor que la de la población general, siendo esto un inconveniente para el estudio, al no poder obtener resultados significativos en grupos con edades avanzadas por la muestra tan reducida.

Encontrar una explicación para estos resultados es complejo, debido a la gran variedad de procesos moleculares, fisiológicos y biológicos que se afectan al desarrollarse la Parálisis Cerebral y el Síndrome de Down. Así mismo hay otros factores como el estrés (Epel et al,2004), la obesidad (Valdes et al,2005), patologías cardíacas (Samai et al,2001), osteoporosis (Valdes et al,2007) y disqueratosis congénita (Vulliamy y Dökala,2008) que pueden influenciar el acortamiento telomérico, pudiendo contribuir en el acortamiento prematuro de los telómeros en los pacientes con SD y PC estudiados. Pese a esto, es improbable que sea un factor determinante, debido a la similitud de los datos sobre estilo de vida y enfermedades asociadas recogidos en base a los protocolos seguidos.

No se debe olvidar la gran implicación del complejo telomerasa en el envejecimiento celular (Craig et al, 2011). Hay diversos estudios que indican que la activación de la

telomerasa otorga actividad anti-envejecimiento en mamíferos (Thomas-Loba et al, 2008). Siendo una interpretación posible de nuestros resultados que hubiese alteraciones en los componentes de la telomerasa o en el proceso de transporte de ribonucleoproteínas al núcleo. También es posible que en estas circunstancias se viera afectado el complejo que protege los telómeros, manteniéndolos “*capped*”, dejándolo consecuentemente desprotegido y con ello permitiendo un acortamiento acelerado. Es por esto que decidimos estudiar dos polimorfismos asociados a una actividad de la telomerasa reducida lo que conlleva un mayor acortamiento telomérico: TERT-1327C>T (rs2735940) y TERC-63G>A (rs2293607). El polimorfismo TERT-1327C>T se localiza en el promotor regulándolo, se ha podido observar que el alelo C se asocia a una disminución de la actividad en células endoteliales de las venas umbilicales, así como ocurre en leucocitos con genotipo C/C en pacientes sanos (Matsubara et al, 2006).

De forma semejante, en el polimorfismo TERC-63G>A (rs2293607), el alelo G se ha asociado al acortamiento telomérico en población caucásica en EEUU y UK (Njajou et al, 2010). En nuestro estudio, los resultados sugieren una posible participación del polimorfismo alélico TERC-63G>A en el acortamiento telomérico acelerado de sujetos con discapacidad intelectual, frente a sujetos del grupo de control. Pese a esto, no hubo diferencias significativas en el resto de resultados, ni en la frecuencia de aparición de los diferentes genotipos ni sus alelos. Es más, se seleccionaron los individuos con menor longitud telomérica en los diferentes grupos y tras compararlos, no se obtuvieron resultados significativos, lo que nos lleva a concluir que ninguno de los polimorfismos estudiados tiene relación con el acortamiento prematuro de los telómeros en nuestros pacientes.

En la actualidad se conoce que algunas enfermedades como el Alzheimer (Thomas et al, 2008) y el síndrome del X frágil (Jenkins et al, 2008) se pueden asociar con el acortamiento prematuro de los telómeros. De igual manera, se ha demostrado, que en pacientes de edad avanzada con síndrome de Down, la longitud telomérica es un buen indicador del envejecimiento cognitivo (Jenkins et al, 2006).

Podríamos suponer que en el caso de personas con síndrome de Down, el acortamiento telomérico podría ser consecuencia de cualquiera de los cambios genéticos ocasionados por la trisomía del cromosoma 21, sin embargo, en pacientes con Parálisis Cerebral y discapacidad intelectual es difícil concretar el origen de la alteración causante, por lo que se decidió medir la longitud de los telómeros en hermanos de paciente con PC de edades similares y en los progenitores de estos. Se pudo observar que la longitud de los telómeros de los hermanos de pacientes con PC era menor que

la de la población general de la misma edad. Para ser más exactos, era de una longitud similar a la de sus hermanos afectados con PC. Así mismos se vio que los progenitores presentaban longitudes teloméricas inferiores a las de la población general de su misma edad. Por lo tanto, estos resultados sugieren que podría haber una predisposición genética al acortamiento prematuro de los telómeros en pacientes con Parálisis Cerebral.

Recientemente ha sido descrita la correlación entre estrés psicológico y ansiedad en la infancia y telómeros cortos (Kananen et al ,2010; Tyrka et al,2010). Se ha visto que la infancia en personas con síndrome de Down y Parálisis cerebral puede ser difícil, estando sujetos a diferentes grados de estrés al afrontar las adversidades que supone su enfermedad. Por otra parte, la alteración de ciertos procesos epigenéticos, tanto en personas que sufren Parálisis cerebral como síndrome de Down, puede influenciar el acortamiento telomérico. Recientemente se ha demostrado que la Metilación del DNA es un importante represor del DNA recombinante telomérico (Gonzalo et al, 2006). Sucesivas divisiones celulares producen acortamientos en la longitud de los telómeros y en base a estudios recientes, el origen del cambio de la conformación telomérica de “cerrada” a “abierta” puede residir en modificaciones epigenéticas en regiones teloméricas y subteloméricas, por ejemplo, cuando se reduce la metilación de las secuencias teloméricas y subteloméricas, la conformación de la cromatina se encuentra en estado “abierto” lo que facilita el acceso del complejo proteico telomerasa a la estructura para poder llevar a cabo la elongación de los telómeros. Así mismo, un aumento de la acetilación favorece el mantenimiento de la conformación “abierta” y consecuentemente la elongación telomérica (Blasco, 2007). Esta teoría sugiere que en aquellos tejidos y/u organismos que presentan un acortamiento precoz de los telómeros podría coexistir un una modificación de los procesos epigenéticos causada por factores tan diversos como déficit de folatos, B12 y colina, que reducen la metilación en la secuencias subteloméricas (Gonzalo et al, 2006).

CONCLUSIÓN

Nuestro estudio ha demostrado un acortamiento de la longitud telomérica acelerado en pacientes con Síndrome de Down, Parálisis Cerebral y discapacidad intelectual, que se manifiesta en el envejecimiento prematuro de estos individuos.

El origen de este acortamiento prematuro es desconocido, aunque en nuestro estudio descartamos que los polimorfismos de la telomerasa TERT-1327C>T y TERC-63G>A tuvieran un papel relevante en el mismo. Por ello concluimos que es necesario continuar estudiando para determinar el significado biológico de estos hallazgos. Así mismo, creemos necesario continuar con un estudio en profundidad a nivel familiar, pues si, en base a los resultados de este estudio, suponemos una posible causa hereditaria se podría inferir que los progenitores y hermanos de estos pacientes mostrarán alteraciones semejantes.

BIBLIOGRAFÍA

- Berjano, E. and García, E. (2009). Discapacidad intelectual y envejecimiento: Un problema social del siglo XXI. (Madrid, FEAPS).
- Blackburn, E.H. (2000a). Telomere states and cell fates. *Nature*. 408, 53-56.
- Blackburn, E.H. (2000b). The end of the (DNA) line. *Nat. Struct. Biol.* 7, 847-50.
- Blackburn, E.H. (1991). Structure and function of telomeres. *Nature*. 350, 569-573.
- Blasco, M.A. (2007). The epigenetic regulation of mammalian telomeres. *Nat. Rev. Genet.* 8, 299-309.
- Cawthon, R.M. (2002). Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids. Res.* 30, e47.
- Cohen, S.B., Graham, M.E., Lovrecz, G.O., Bache, N., Robinson, P.J., Reddel, R.R. (2007). Protein composition of catalytically active human telomerase from immortal cells. *Science*. 315, 1850-3.
- Craig, N., He, L., Jian-Qiu, W., Jun-Ping, L. (2011). Molecular regulation of telomerase activity in aging. *Protein Cell*. 2, 726-38.
- Epel, E.S., Blackburn, E.H., Lin, J., Dhabhar, F.S., Adler, N.E., Morrow, J.D., Cawthon, R.M. (2004). Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 101, 17312-5.
- Gil, M.E. and Coetzer, T.L. (2004). Real time quantitative PCR of telomere length. *Mol. Biotechnol.* 27, 169-172.
- Gonzalo, S., Jaco, I., Fraga, M.F., Chen, T., Li, E., Esteller, M., Blasco, M.A. (2006). DNA methyltransferases control telomere length and telomere recombination in mammalian cells. *Nat. Cell. Biol.* 8, 416-24.
- Hayflick, L. (1968). Human cells and aging. *Sci. Am.* 218, 32-7.
- Jenkins, E.C., Tassone, F., Ye, L., Gu, H., Xi, M., Velinov, M., Brown, W.T., Hagerman, R.J., Hagerman, P.J. (2008). Reduced telomere length in older men with premutation alleles of the fragile X mental retardation 1 gene. *Am. J. Med. Genet. A.* 146A, 1543-6.
- Jenkins, E.C., Velinov, M.T., Ye, L., Gu, H., Li, S., Jenkins, E.C. Jr., Brooks, S.S., Pang, D., Devenny, D.A., Zigman, W.B. et al. (2006). Telomere shortening in T lymphocytes of older individuals with Down syndrome and dementia. *Neurobiol. Aging*. 27, 941-5.
- Kananen, L., Surakka, I., Pirkola, S., Suvisaari, J., Lönnqvist, J., Peltonen, L., Ripatti, S., Hovatta, L. (2010). Childhood adversities are associated with shorter telomere length at adult age both individuals with an anxiety disorder and controls. *PLoS. One.* 5, e10826.

- Kim, N.W., Piatyszek, M.A., Prowse, K.R., Harley, C.B., West, M.D., Ho, P.L., Coviello, G.M., Wright, W.E., Weingrich, S.L., Shay, J.W. (1994). Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science*. 266, 2011-2015.
- Kyo, S., Kanaya, T., Takakura, M., Tanaka, M., Inoue, M. (1999). Human telomerase reverse transcriptase as a critical determinant of telomerase activity in normal and malignant endometrial tissues. *Int. J. Cancer*. 80, 60-3.
- Leonard, H. and Wen, X. (2002). The epidemiology of mental retardation: challenges and opportunities in the new millennium. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* 8, 117-34.
- Martin, G.M., Sprague, C.A., Epstein, C.J. (1970). Replicative life-span of cultivated human cells. Effects of donor's age, tissue, and genotype. *Lab. Invest.* 23, 86-92.
- Matsubara, Y., Murata, M., Yoshida, T., Watanabe, K., Saito, I., Miyaki, K., Omae, K., Ikeda, I. (2006). Telomere length of normal leukocytes is affected by a functional polymorphisms of hTERT. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 341, 128-31.
- Nakagawa, S., Gemmell, N.J., Burke, T. (2004). Measurement vertebrate telomeres: applications and limitations. *Mol Ecol.* 13, 2523-33.
- Njajou, O.T., Blackburn, E.H., Pawlikowska, L., Mangino, M., Damcott, C.M., Kwok, P.Y., Spector, T.D., Newman, A.B., Harris, T.B., Cummings, S.R. et al. (2010). A common variant in the telomerase RNA component is associated with short telomere length. *PLoS. One.* 5, e13048.
- Norrback, K.F. and Roos, G. (1997). Telomeres and telomerase in noD1a1 and malignant haematopoietic cells. *Eur. J. Cancer.* 33, 774-80.
- Rauch, A., Hoyer, J., Guth, S., Zweier, C., Kraus, C., Becker, C., Zenker, M., Hüffmeyer, U., Thiel, C., Rüschenhoff, F. et al. (2006). Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *Am. J. Med. Genet. A.* 140, 2063–74.
- Roeleveld, N., Zielhuis, G.A., Gabreëls, F. (1997). The prevalence of mental retardation: a critical review of recent literature. *Dev. Med. Child. Neurol.* 39, 125-32.
- Samani, N.J., Boulton, R., Butler, R., Thompson, J.R., Goodall, A.H. (2001). Telomere shortening in atherosclerosis. *Lancet.* 358, 472-3.
- Schalock, R.L., Borthwick-Duffy, S.A., Buntinx, W.H.E., Craig, E.M. (2010). *Intellectual Disability: Definition, Classification, and Systems of Supports* (11th

- Edition). American Association on Intellectual and Developmental Disabilities (AAIDD). (Washington DC).
- Shampay, J., Blackburn, E.H. (1988). Generation of telomere-length heterogeneity in *Saccharomyces cerevisiae*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 85, 534-8.
 - Strax, T.E., Luciano, L., Dunn, A.M., Quevedo, J.P. (2010). Aging and developmental disability. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 21, 419-27.
 - Thomas, P., O' Callaghan, N.J., Fenech, M. (2008). Telomere length in white blood cells, buccal cells and brain tissue and its variation with ageing and Alzheimer's disease. *Mech. Ageing. Dev.* 129, 183-90.
 - Tomás-Loba, A., Flores, I., Fernández-Marcos, P.J., Cayuela, M.L., Maraver, A., Tejera, A., Borrás, C., Matheu, A., Klatt, P., Flores, J.M. et al. (2008). Telomerase reverse transcriptase delays aging in cancer-resistant mice. *Cell.* 135, 609-622.
 - Tyrka, A.R., Price, L.H., Kao, H.T., Porton, B., Marsella, S.A., Carpenter, L.L. (2010). Childhood maltreatment and telomere shortening: preliminary support for an effect of early stress on cellular aging. *Biol. Psychiatry.* 67, 531-4.
 - Ueda, M., Ouhtit, A., Bito, T., Nakazawa, K., Lübbe, J., Ichihashi, M. Yamasaki, H., Nakazawa, H. (1997). Evidence for UV-associated activation of telomerase in human skin. *Cancer Res.* 57, 370-4.
 - Ulaner, G.A., Hu, J.F., Vu, T.H., Giudice, L.C., Hoffman, A.R. (1998). Telomerase activity in human development is regulated by human telomerase reverse transcriptase (hTERT) transcription and by alternate splicing of hTERT transcripts. *Cancer Res.* 58, 4168-72.
 - Valdes, A.M., Andrew, T., Gardner, J.P., Kimura, M., Oelsner, E., Cherkas, L.F., Aviv, A., Spector, T.D. (2005). Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet.* 366, 662-4.
 - Valdes, A.M., Richards, J.B., Gardner, J.P., Swaminathan, R., Kimura, M., Xiaobin, L., Aviv, A., Spector, T.D. (2007). Telomere length in leukocytes correlates with bone mineral density and is shorter in women with osteoporosis. *Osteoporos. Int.* 18, 1203-10.
 - Vulliamy, T.J. and Dokal, I. (2008). Dyskeratosis congenita: the diverse clinical presentation of mutations in the telomerase complex. *Biochimie.* 90, 122-30.
 - Wright, W.E. and Shay, J.W. (1995). Time, telomeres and tumours: is cellular senescence more than an anticancer mechanism? *Trends. Cell. Biol.* 5, 293-7.

ANEXOS**Tablas**

<i>situación</i>	<i>Número de sujetos con SD</i>
<i>Residencia</i>	31
<i>Familia y Centro Ocupacional</i>	61
<i>Familia y Centro de Educación Especial</i>	15
<i>Familia y colegio</i>	6

Tabla 1**Resultados en cada grupo**

<i>Grupos</i>	<i>Número de sujetos</i>	<i>Medias Relativas</i>	<i>STDEV</i>	<i>Tipo de distribución</i>
Controles	115	6.71	2.32	No paramétrica
Discapacidad intelectual:	167	3.94	1.49	No paramétrica
DS	113	3.94	1.17	No paramétrica
CP	54	3.94	2.00	No paramétrica

Tabla 2: número de sujetos, medias relativas, STDEV y tipo de distribución de cada grupo. STDEV: desviación estándar. PC: Parálisis Cerebral. SD: Síndrome de Down

Longitud de los telómeros en cada subgrupo

Rangos	Sujetos				Medias Relativas				STDEV			
	DI	SD	PC	Controles	DI	SD	PC	Controles	DI	SD	PC	Controles
11-20	29	15	14	2	4.96	5.16	4.74	5.64	1.18	1.18	1.37	1.31
21-30	30	17	13	22	3.72	3.73	3.71	6.64	1.75	1.75	2.39	2.40
31-40	48	35	13	17	4.11	4.10	4.12	6.34	1.22	1.22	1.77	1.77
41-50	37	27	10	23	4.56	4.22	5.48	7.22	1.49	0.98	2.18	2.25
51-60	15	15	0	21	3.21	3.22	-	7.19	0.99	0.99	-	2.92
61-70	6	4	2	23	3.05	3.33	2.50	6.61	1.66	1.66	3.52	2.18
71-80	2	0	2	7	1.87	-	1.86	5.57	1.54	-	1.5	2.42

Tabla 3: Número de sujetos, Medias Relativas y STDEV de cada subgrupo obtenidas en los grupos de pacientes con discapacidad intelectual (Probandos) y población general (Controles) al hacer la división en rangos de edad de 10 años. STDEV: desviación estándar. DI: Discapacidad intelectual. SD: Síndrome de Down. PC: Parálisis Cerebral. En rojo se resalta el grupo con rango de edad 41 and 50 años.

Agrupación genotípica en TERT-1327C>T

Grupos	TT+TC/CC	TT/TC+CC
Retraso Vs Controles	$p=0.314$ OR=1.339 (C.I. 0.758-2.366)	$p=0.094$ OR=0.598 (C.I. 0.327-1.096)
SD Vs Controles	$p=0.300$ OR=1.396 (C.I. 0.742-2.629)	$p=0.243$ OR=0.676 (C.I. 0.349-1.308)
PC Vs Controles	$p=0.563$ OR=1.260 (C.I. 0.575-2.757)	$p=0.061$ OR=0.485 (C.I. 0.226-1.042)
SD Vs PC	$p=0.804$ OR=1.109 (C.I. 0.491-2.504)	$p=0.373$ OR=1.393 (C.I. 0.671-2.891)

Tabla 4: Agrupación genotípica de TERT -1327C>T en sujetos con discapacidad intelectual, SD, PC y grupo de control. SD: Síndrome de Down. PC: Parálisis Cerebral. OR: odd ratio. T: Timina. C: Citosina.

Agrupación genotípica de TERC-63G>A

Grupos	AA+AG/GG	AA/AG+GG
Discapacidad intelectual Vs Controles	$p=0.034$ OR=0.584 (C.I. 0.354-0.961)	$p=0.652$ OR=0.790 (C.I. 0.284-2.202)
SD Vs Controles	$p=0.131$ OR=0.659 (C.I. 0.384-1.133)	$p=0.581$ OR=0.736 (C.I. 0.247-2.194)
PC Vs Controles	$p=0.038$ OR=0.474 (C.I. 0.232-0.968)	$p=0.948$ OR= 0.953 (C.I. 0.229-3.965)
SD Vs PC	$p=0.804$ OR=1.109 (C.I. 0.491-2.504)	$P=0.710$ OR=0.772 (C.I. 0.196-3.034)

Tabla 5: Agrupamiento de los genotipos TERC -63G>A en sujetos con discapacidad intelectual, SD, PC y el grupo de control. SD: Síndrome de Down. PC: Parálisis Cerebral. OR: odd ratio. A: Adenina. G: Guanina

Estudio en familias	Edad	Etiología	Longitud telomérica media	STDEV
Sujeto 1	5	Infeciosa	6.624399911	0.227086058
Sujeto 1 hermano	5		5.717993125	0.180507184
Sujeto 1 madre	45		4.101679561	0.331632042
Sujeto 1 padre	46		4.723639605	0.448656042
Sujeto 2	13	Secundario a malformación cerebelosa	5.190225502	0.265139272
Sujeto 2 hermano	18		5.992163222	0.027232927
Sujeto 2 madre	46		4.075286643	0.194717625
Sujeto 2 padre	50		3.336372611	0.271946542
Sujeto 3	15	distress fetal perinatal	6.095939502	0.079061212
Sujeto 3 hermano	18		5.647748024	0.122014368
Sujeto 4	27	Infeciosa	5.040669492	0.086029226
Sujeto 4b	20	distress fetal perinatal		
Sujeto 4 y 4b hermana	20		4.13445714	0.030314293
Sujeto 4 y 4b madre	51		7.52702141	0.153426424
Sujeto 5	22	distress fetal perinatal	8.018742795	0.190895861
Sujeto 5 hermana	17		4.114257884	0.063240751
Sujeto 5 madre	51		4.808356935	0.468853544
Sujeto 6	20	distress fetal perinatal	3.557990195	0.302487635
Sujeto 6 hermano	24		4.973428565	0.141687269
Sujeto 7	17	distress fetal perinatal	4.351185915	0.460130933

Sujeto 7 hermano gemelo	19		6.135752406	0.034561578
Sujeto 7 hermana	22		6.591434379	0.08014454
Sujeto 7 madre	55		4.448427143	0.301194408
Sujeto 7 padre	58		5.320862561	0.032337441
Sujeto 8	17	distress fetal perinatal	4.771741971	0.069243198
Sujeto 8 gemelo hermano	17		4.550892419	0.152458533
Sujeto 8 madre	46		4.276262413	0.152859501
Sujeto 8 padre	47		4.903938898	0.432821909
Sujeto 9	3	distress fetal perinatal	5.139875875	0.328596945
Sujeto 9 hermana	8		4.16628015	0.142672058
Sujeto 9 madre	40		4.734570849	0.071645683
Sujeto 9 padre	40		4.821350465	0.421277316
Sujeto 10	19	distress fetal perinatal	4.843179788	0.111313077
Sujeto 10 hermana gemela	21		5.805328257	0.317972765
Sujeto 10 madre	53		5.195687283	0.149075091

Tabla 6: estudio familiar; progenitores y hermanos pacientes con Parálisis Cerebral (10 pacientes). Longitud telomérica, STDEV y edad de 10 sujetos con Parálisis Cerebral y sus familias. STDEV: Desviación estándar.

Tablas opcionales**Tabla opcional 1**

Rangos de edad	P en grupos			
	Control	DI	SD	PC
≤35 vs >35	0.22	0.023	0.009	0.009
≤40 vs >40	0.20	<0.001	0.02	0.009
≤50 vs >50	0.86	<0.001	0.003	---
≤60 vs >60	0.96	0.012	---	---
≤70 vs >70	0.13	---	---	---

Tabla opcional 2

Rangos De edad	P entre grupos			
	DI vs Control	SD vs Control	PC vs Control	SD vs PC
≤35	<0.001	<0.001	0.001	0.11
>35	<0.001	<0.001	0.001	<0.001
≤40	<0.001	<0.001	0.004	0.01
>40	<0.001	<0.001	0.004	0.02
≤50	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
>50	<0.001	0.002	---	
≤60	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
>60	<0.001	---	---	

Figuras y leyendas

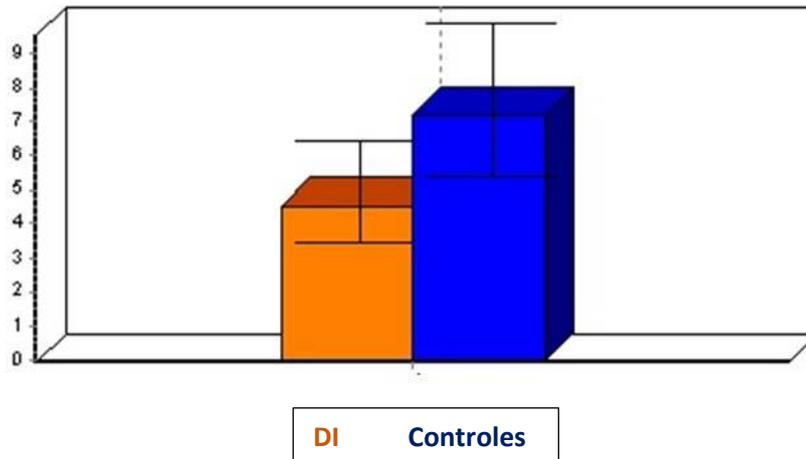


Figura 1: DI y controles en el rango de edad de 41-50 años. Media relativa de longitud telomérica en pacientes con Discapacidad intelectual (DI) y sujetos sin discapacidad intelectual (controles) en rango de edad 41-50 años.

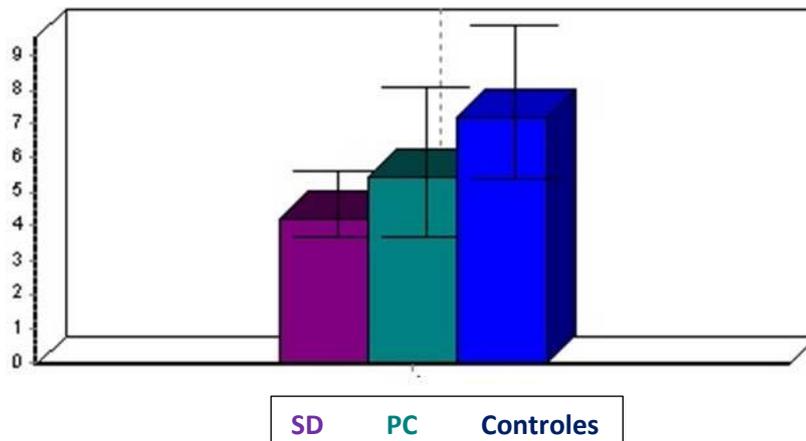


Figura 2: SD, PC y controles en rango de edad 41-50 años. Media relativa de longitud telomérica en el rango de edad 41-50 años en pacientes con Síndrome de Down (SD), Parálisis Cerebral (PC) y controles.

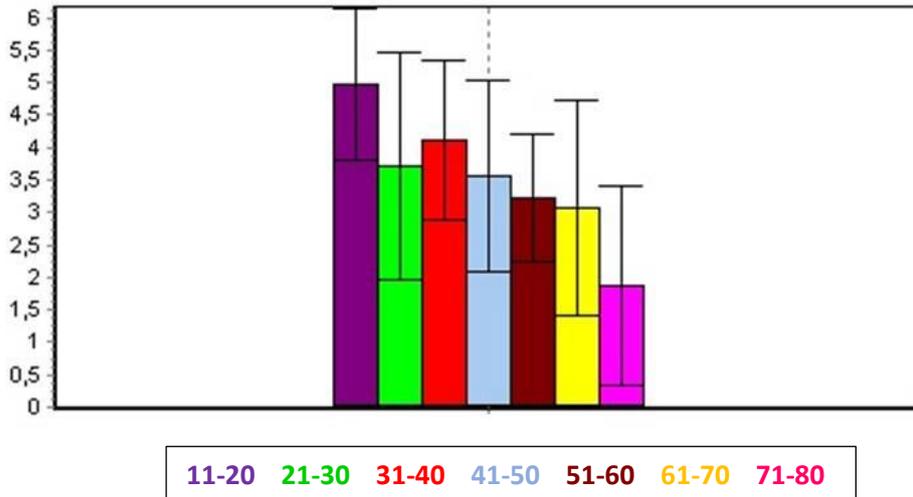


Figura 3: Longitud telomérica en rangos de edad de 10 años en DI. Media relativa de longitud telomérica en diferentes edades en el grupo con Discapacidad intelectual (DI).

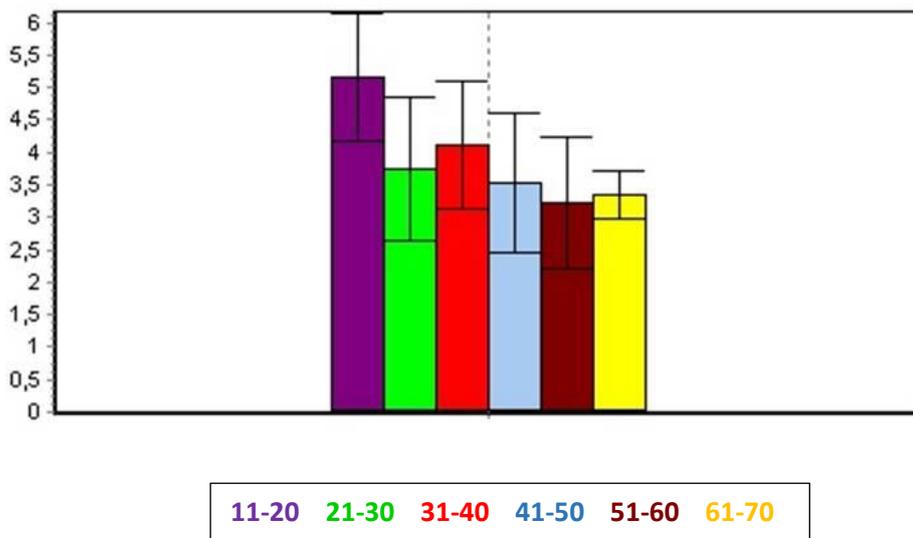


Figura 4: Longitud telomérica en rangos de edad de 10 años en SD. Media relativa de longitud telomérica en diferentes edades en el grupo de pacientes con Síndrome de Down (SD).

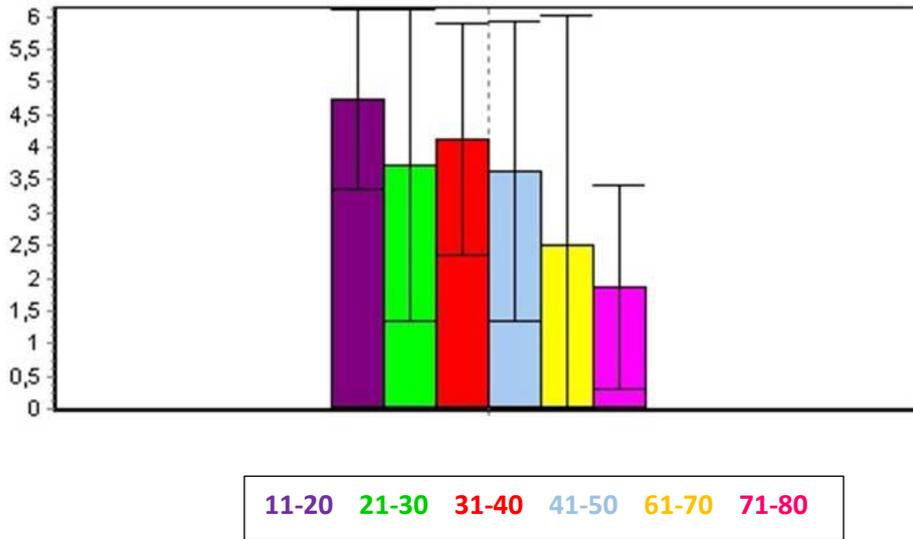


Figura 5: Longitud telomérica en rangos de edad de 10 años en PC. Media relativa de longitud telomérica en diferentes edades en el grupo con Parálisis Cerebral (PC).

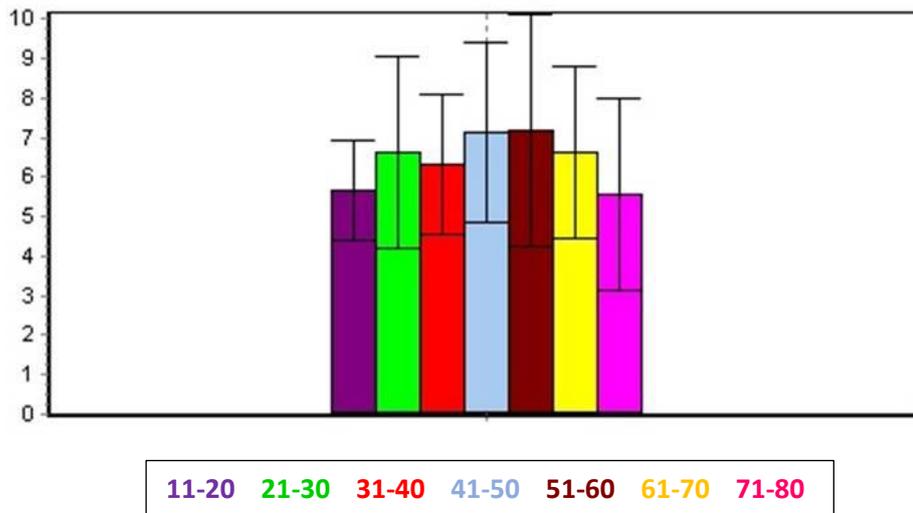


Figura 6: Longitud telomérica en rangos de edad de 10 años en el grupo Controles. Media relativa de longitud teloméricas en diferentes edades en el grupo de controles.