



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

## **GRADO EN MEDICINA**

### **TRABAJO FIN DE GRADO**

**Envejecimiento cerebral en el síndrome de Down**

**Brain aging in Down syndrome**

**Autora:** Ana María Deliana Stanciu

**Directores:** Carmen Martínez-Cué Pesini

**Noemí Rueda Revilla**

**Santander, junio 2021**

# AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quería agradecer a mis tutoras, Carmen Martínez-Cué y Noemí Rueda, por darme la oportunidad de investigar sobre un tema de neurología, que ha sido una de las asignaturas que más me ha apasionado durante los seis años de carrera, por aclarar mis dudas y ayudarme a avanzar en este trabajo fin de grado.

En segundo lugar, y no menos importante, a mis padres, Nico Y Sori, por vuestro amor y apoyo incondicional, por los valores en lo que me habéis educado y ser motivo de ejemplo de lo que me quiero convertir en un futuro.

**“Si estás dispuesto a esforzarte por algo, el universo te enviará fuerzas para que lo logres”**

Paulo Coelho

# ÍNDICE

1. RESUMEN
2. SÍNDROME DE DOWN
3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS
4. ALTERACIONES NEUROLÓGICAS EN EL SÍNDROME DE DOWN
5. ENVEJECIMIENTO CEREBRAL
6. MARCADORES DEL ENVEJECIMIENTO
7. DEMENCIA, ALZHEIMER Y SÍNDROME DE DOWN
  - a) Péptidos amiloides
  - b) Fosforilación de Tau
  - c) Estrés oxidativo
  - d) Neuroinflamación
  - e) Degeneración colinérgica
  - f) Senescencia celular
8. FACTORES DE RIESGO
9. CONCLUSIONES
10. BIBLIOGRAFÍA

## 1. RESUMEN

El síndrome de Down (SD) es la alteración cromosómica que más frecuentemente produce discapacidad intelectual. Existe una estrecha relación entre el SD y la enfermedad de Alzheimer (EA). De hecho, el 100 % de los individuos con SD desarrollan, durante la tercera década de vida, neuropatología idéntica a la encontrada en la EA (placas seniles y ovillos neurofibrilares), aunque no todos ellos desarrollan demencia. Estos hechos se han atribuido a varias causas. En primer lugar, a la sobreexpresión del gen *APP* (Amyloid Precursor Protein) que es responsable de la formación de los péptidos  $\beta$ -amiloides, principales componentes de las placas seniles. Por otro lado, hay evidencia de la participación de otros genes sobreexpresados con la hiperfosforilación de la proteína Tau que compone los ovillos neurofibrilares. Por último, el aumento de otros procesos neurodegenerativos como el estrés oxidativo, la neuroinflamación y la senescencia celular contribuiría a la degeneración de múltiples poblaciones celulares, incluida la colinérgica.

En este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica que resume los principales factores y procesos implicados en la aparición de la EA en el SD.

**Palabras Clave:** Síndrome de Down, enfermedad de Alzheimer, demencia,  $\beta$ -amiloide, ovillos neurofibrilares.

## ABSTRACT

Down syndrome (DS), is the most common chromosomal abnormality leading to intellectual disability.. There is an association between DS and Alzheimer's disease (AD). In fact, 100 % of individuals with DS develop, during the third decade of their lives AD neuropathology (i.e. senile plaques and neurofibrillary tangles), although not all of them develop dementia. These events have been attributed to several factors. First, the overexpression of the *APP* (Amyloid Precursor Protein) gene, which is responsible of the formation of  $\beta$ -amyloid peptides, the main components of senile plaques. Also, there is evidence that other triplicated genes are responsible of the hiperphosporilation of Tau, the main component of neurofibrillary tangles. Finally, there is compelling evidence of the role of other neurodegenerative process such as oxidative stress, neuroinflammation and cellular senence in the degeneration of multiple cellular types, including cholinergic neurons.

This work summarizes the main factors implicated in the onset of AD in DS.

**Key Words:** Down syndrome, Alzheimer's disease, dementia,  $\beta$ -amyloid, neurofibrillary tangles.

## 2. SÍNDROME DE DOWN

El síndrome de Down (SD), la anomalía cromosómica más común que produce discapacidad intelectual, es debida a la triplicación total o parcial del cromosoma 21 (Hsa21) (Zigman et al., 2008; Antonarakis et al., 2020). En el 95 % de los casos estos individuos presentan tres copias completas de Hsa21 en todas las células del organismo. En el 4 % el SD se debe a una traslocación entre la región crítica del Hsa21 (bandas 21q22.2 y 21q22.3 regiones situadas al final del brazo largo del Hsa21) que se intercambia con los cromosomas 12,21 o 22. Y el caso menos común (1 %) es el de las personas que presentan mosaicismo, es decir, sólo algunas de las células que presentan tres copias del Hsa21. Hay una relación directa entre la cantidad de genes que están en trisomía y las características neurológicas y clínicas presentes en este síndrome (Zigman et al., 2008; Antonarakis et al., 2020).

A pesar de que algunas características que presentan los individuos con SD son muy constantes, hay una gran variabilidad fenotípica debido al gran número de genes implicados y a la compleja interacción entre ellos, así como con genes de otros cromosomas. Por otro lado, muchas de las manifestaciones clínicas que presentan estas personas, se comportan como entidades multifactoriales, donde confluyen la interacción tanto de los genes entre sí como con el medio ambiente, lo cual confiere una elevada complejidad a la fisiopatología subyacente a esta enfermedad (Díaz-Cuéllar et al., 2016).

El diagnóstico del síndrome es clínico y su confirmación se realiza por citogenética. Las características físicas observables y las sistémicas son muy numerosas, sin embargo, salvo la hipotonía que está presente en el 100 % de los individuos, su penetrancia es muy variable, lo cual puede dificultar el diagnóstico, sobre todo en los recién nacidos. En 1966, Hall hizo un estudio, analizando las características presentes en los recién nacidos, y desde entonces, a todo recién nacido se le evalúa con los “criterios de Hall” (Tabla 1; Díaz-Cuéllar et al., 2016).

CARACTERÍSTICA	% de individuos que la presentan
Perfil facial plano	90
Reflejo moro disminuido	85
Hipotonía	80
Hiperlaxitud	80
Piel redundante en nuca	80
Fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba	80
Displasia de cadera	70
Clinodactilia del quinto dedo	60

Tabla 1. Criterios de Hall para el diagnóstico del SD (Hall, 1966). Tabla modificada.

### 3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las genopatías pueden producir en el sistema nervioso anomalías tanto estructurales como funcionales, resultando en diversos tipos de disfunción cognitiva y neurológica en el individuo. En el caso del SD, el 100 % de los individuos con este síndrome presentan discapacidad intelectual. Aunque no se conocen completamente las causas neurobiológicas de estas disfunciones cerebrales en el SD, se ha demostrado que son debidas a alteraciones del desarrollo cerebral pre y peri-natal y a la posterior degeneración neuronal (Stagni et al., 2018). El cerebro de un niño con SD presenta múltiples alteraciones difusas, a partir de las cuales no se pueden definir síndromes cerebrales concretos, pero sí variaciones en los patrones básicos de actividad y funcionamiento, viéndose afectadas varias áreas: atención, iniciativa y memoria, cuyo grado de afectación es también muy variable (Malea Fernández et al., 2012; Antonarakis et al., 2020).

Dado que las dificultades neurológicas asociadas al síndrome aparecen en estadios pre- y perinatales, es importante intervenir lo más pronto posible en la vida post-natal de estas personas a través de programas de estimulación temprana para intentar paliar o incluso evitar estas limitaciones, aprovechando la plasticidad neuronal y extrayendo lo máximo que la genética de cada individuo permita (Malea Fernández et al., 2012).

Basándose en la homología entre el Hsa21 y los cromosomas murinos 10 (Mmu19), 17 (Mmu 17) y 16 (Mmu16) se han generado numerosos modelos animales de SD. Los estudios en estos modelos murinos han demostrado que presentan alteraciones cognitivas, electrofisiológicas, neuroquímicas y morfológicas similares a las personas con SD. Por lo tanto, son un buen instrumento para estudiar las bases etiopatológicas de la trisomía 21 y buscar posibles alternativas terapéuticas (Morice et al., 2008; Rueda et al., 2012; Antonarakis et al., 2020).

Además de la discapacidad intelectual, el SD se asocia a unos 80 signos clínicos entre los cuales destacan: defectos congénitos cardíacos (80 %) problemas gastrointestinales (70 %) Diabetes Mellitus tipo 1, hipotiroidismo, hipotonía muscular, fenotipo típico con dismorfismo craneal, macroglosia y cuello corto, entre otros (Antonarakis et al., 2020). Al mismo tiempo, el SD se asocia a un aumento de la tasa de mortalidad, tanto durante el desarrollo temprano, (debido a los defectos congénitos y las leucemias), como en la vida adulta, (asociado a la enfermedad de Alzheimer y al envejecimiento prematuro). Sin embargo, durante las últimas décadas, la mejoría sanitaria sobre todo en cirugía cardiovascular y en oncoterapia, así como los demás avances generales en la atención médica, nutrición y prácticas de salud pública, han supuesto que la esperanza de vida de

la población con SD haya pasado de los 35 años a 45-60 años de edad (Zigman et al., 2008).

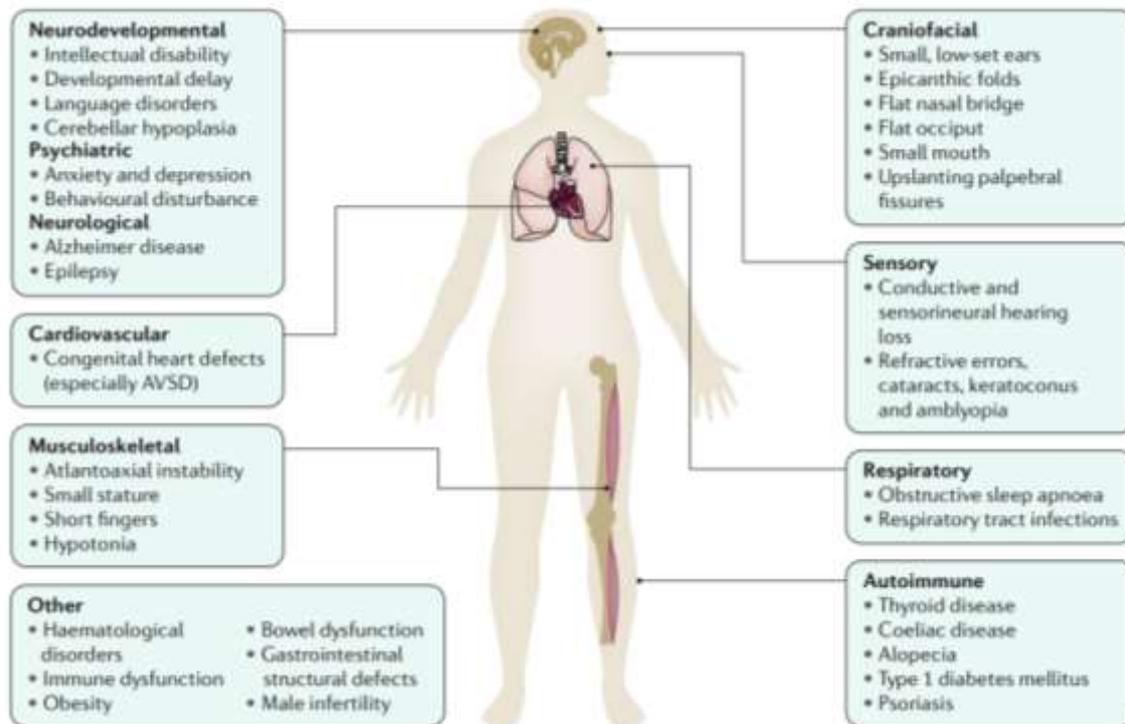


Figura 1. Síntomas y manifestaciones clínicas en el SD (Antonarakis et al., 2020).

#### 4. ALTERACIONES NEUROLÓGICAS EN EL SÍNDROME DE DOWN

Estudios de resonancia magnética nuclear (RMN) han puesto en manifiesto las importantes alteraciones anatómicas del cerebro de las personas con SD. Estos individuos presentan una disminución del volumen total del cerebro, en particular de los lóbulos frontales, temporales y parietales, así como un aumento del líquido cefalorraquídeo periférico, en comparación con adultos sanos de su misma edad. Estas alteraciones podrían explicar parcialmente el envejecimiento prematuro y acelerado de ciertas regiones cerebrales, favoreciendo la aparición de demencia tipo EA (Pujol et al., 2018).

Los adultos con SD tienen un riesgo mayor que la población general de desarrollar demencia tipo EA, debido en parte al papel de la sobreexpresión de algunos genes del Hsa21 en la etiopatología de este tipo de demencia (Martínez-Cué y Rueda, 2020b) Aunque el 100 % de los individuos con SD desarrollan neuropatología idéntica a la de la EA durante la tercera década de vida, no todos ellos desarrollan demencia. La edad de inicio de este tipo de demencia es mucho más temprana que en la población normal, con una prevalencia del 9,4 % entre los 40 y los 49 años, 36,1 % entre los 50 y los 59 años, y el 54,5 % entre los 60 y los 69 años (Martínez de Lagrán et al., 2008).

Realizar el diagnóstico de demencia en personas con SD resulta un reto, sobre todo en los estadios iniciales de la enfermedad, debido a múltiples razones. En primer lugar, la ausencia de una prueba “gold standard” sistematizada establecida es uno de los factores que más dificultad aporta al diagnóstico precoz. En segundo lugar, el hecho de que las personas con SD presenten comorbilidades y déficits en las capacidades cognitivas y sociales hace que los tests diseñados para la población general no sean suficientemente sensibles para detectar su posible deterioro cognitivo. En tercer lugar, la forma de presentación de la EA en el SD presenta alguna diferencia con la de la población general. En los primeros, los síntomas del lóbulo frontal son los más frecuentes, sin verse la memoria episódica muy afectada en estadios iniciales. Por último, la institucionalización puede suponer un factor de riesgo para el desarrollo aún más temprano de EA dentro de la población SD (Koehl et al., 2020).

El diagnóstico temprano de la EA es importante tanto para descartar posibles causas de otros tipos de demencia tratables, como para poder enlentecer el curso de la enfermedad una vez identificada. Para ello, se han desarrollado instrumentos de evaluación neuropsicológica especialmente diseñados para evaluar rendimientos cognitivos más bajos (Hithersay et al., 2017). Las áreas que con mayor frecuencia se ven afectadas son la memoria, orientación, estado emocional, comportamiento social, así como otras funciones cognitivas, siendo un factor diagnóstico decisivo el deterioro a lo largo del tiempo (Martínez de Lagrán et al., 2008; Hithersay et al., 2017).

## 5. ENVEJECIMIENTO CEREBRAL

El envejecimiento, considerado como una etapa particular del ciclo vital de cada persona, consiste en una disminución gradual de la eficacia de los mecanismos implicados en el mantenimiento de la homeostasis del organismo, de sus órganos y tejidos, aumentando así el riesgo de aparición de diversas patologías y la muerte (Isaev et al., 2019).

A día de hoy, las distintas teorías sobre el envejecimiento se pueden agrupar en dos corrientes: el envejecimiento entendido como un proceso programado genéticamente, o por otro lado, un proceso aleatorio, vía final en la que confluyen alteraciones en el funcionamiento normal del organismo (Isaev et al., 2019).

A pesar de que el envejecimiento humano afecta a todo el organismo, el envejecimiento cerebral sin duda es diferente al de cualquier otro órgano, ya que las neuronas son células postmitóticas altamente diferenciadas, y en muchas de las cuales, la vida útil postnatal es igual a la vida útil de todo el organismo (Isaev et al., 2019).

Entre los cambios neurológicos asociados con el envejecimiento cerebral cabe destacar:

- **Cambios macroscópicos:** el parénquima cerebral sufre una reducción de volumen, causado tanto por la reducción del tamaño de las neuronas como del calibre de los vasos sanguíneos cerebrales y en contrapartida, al mismo tiempo, el sistema ventricular se expande (Crespo-Santiago y Fernández-Viadero, 2011).

- **Cambios bioquímicos:** se producen alteraciones en los niveles de los distintos neurotransmisores, pérdida de moléculas de adhesión y de los principales responsables de la remodelación cerebral, así como la alteración de los factores neurotróficos (Borrás Blasco y Viña Ribes, 2016; Martínez-Cué y Rueda, 2020).

- **Neuronales:** aumentan las sustancias de desecho tanto intra como extraneuronales debido a cambios deletéreos asociados a la edad, se produce una pérdida de sinapsis y conexiones neuronales, así como alteraciones tanto en la matriz extracelular como en la vascularización. Todas estas alteraciones acaban confluyendo en una progresiva atrofia y una posterior muerte neuronal (Crespo-Santiago y Fernández-Viadero, 2011).

- **Organoides:** las mitocondrias aumentan la producción de radicales libres de oxígeno muy tóxicos para la célula, ya que impiden mantener un adecuado metabolismo y producción de ATP. Esto da lugar a la degeneración y la autofagia de las mitocondrias y otros organoides, produciéndose los denominados cuerpos residuales, pigmento del envejecimiento o lipofuscina. Además, pueden afectar la transcripción de genes, y, en consecuencia, producir la muerte neuronal (Crespo-Santiago y Fernández-Viadero, 2011).

Así, la confluencia de diversos cambios cerebrales a distintos niveles, al superar los límites de plasticidad que el propio cerebro puede presentar en un principio como mecanismo de defensa, puede traducirse en cambios funcionales, entre los cuales se encuentra el deterioro cognitivo asociado a la edad, el cual aumenta el riesgo de desarrollo de múltiples enfermedades neurodegenerativas, destacando la EA. (Borrás Blasco y Viña Ribes, 2016).

## 6. MARCADORES DEL ENVEJECIMIENTO

Un biomarcador del envejecimiento es un parámetro biológico de un organismo capaz de predecir la capacidad funcional a una determinada edad avanzada de una forma más exacta que la propia edad cronológica (Baker y Sprott, 1988). En el estudio de las personas con SD se utilizan cuatro tipos de biomarcadores:

-El acortamiento de los telómeros, asociado generalmente al deterioro funcional relacionado con la edad y la mortalidad, es un sello bien establecido del envejecimiento y característica común observada en la población con SD. Estudios han demostrado su gran influencia en el desarrollo de EA en población con SD (Franceschi et al., 2019).

-La prueba de GlycanAge utiliza la electroforesis para medir los niveles plasmáticos de N-glicanos, cuyos niveles incrementan a partir de los cuarenta años de edad. La población SD presenta, incluso a edades tempranas, un gran aumento en los niveles de N-glicanos en comparación con la población no portadora de trisomía (Franceschi et al., 2019).

-El reloj epigenético de Horvath, una prueba bioquímica basada en los niveles de metilación del ADN utilizada para medir la edad. Las personas con SD presentan mayores niveles de metilación en leucocitos en sangre periférica, células epiteliales bucales, y

biopsias cerebrales postmortem. Los análisis de estos datos han demostrado un aumento de la edad biológica respecto a la edad cronológica en esta población, observándose una aceleración de la edad que va desde 2,8 años en células bucales a 11,5 años en el cerebro (Franceschi et al., 2019).

-Sistema de análisis guiado por aprendizaje automático de datos de RMN demostró un envejecimiento acelerado en cerebros de SD en comparación con controles de la misma edad (Franceschi et al., 2019).

Por lo tanto, la concordancia entre los diferentes biomarcadores del envejecimiento no relacionados con patología tipo EA apoyan la hipótesis de la existencia de envejecimiento acelerado del cerebro en personas con SD.

## 7. DEMENCIA, ALZHEIMER Y SÍNDROME DE DOWN

El síndrome conocido hoy en día como **demencia**, cuyo significado literal es “fuera de la mente” o “privado de ella”, se basa en el deterioro progresivo de las capacidades cognitivas (incluyendo pérdida de memoria, afasia, apraxia y agnosia) y en el deterioro de las funciones ejecutivas (Zigman et al., 2008).

El diagnóstico es clínico, y consiste en la evidencia de la alteración de la memoria y al menos otra de las capacidades cognitivas, causando en el sujeto una alteración en la realización de las actividades básicas de su vida diaria, durante al menos seis meses (Zigman et al., 2008).

El 90 % de los casos de demencia corresponden a los de tipo EA, bien de forma individual o coincidiendo con otras patologías.

La EA es una enfermedad multifactorial, para cuyo desarrollo influyen factores genéticos (70 %) y ambientales (30 %). Se caracteriza por unas aberraciones neurológicas progresivas que, producen lesiones en áreas cerebrales vulnerables mucho antes de que la enfermedad se manifieste clínicamente. Las lesiones empiezan formándose en la corteza entorrinal y el hipocampo, siguen en las circunvoluciones temporales media y superior, para acabar afectando el resto de corteza en los estadios más avanzados. Sumado a estas lesiones, aparece una pérdida neuronal en el locus coeruleus, núcleo dorsal del rafe, el núcleo basal de Meynert y la amígdala. El deterioro cognitivo aumenta con el avance de la enfermedad, viéndose especialmente afectadas la memoria y el aprendizaje. Sin embargo, las cortezas motora y sensorial se mantienen intactas incluso en los estadios más avanzados (Soria López, González y Léger, 2019).

A nivel microscópico, las principales lesiones que caracterizan la EA son (Zigman et al., 2008):

- Los derivados de la proteólisis de la proteína precursora del amiloide (APP), formados principalmente por péptidos  $\beta$ -amiloides ( $A\beta$ ). Éstos forman depósitos extracelulares (placas seniles) en el cerebro, pero también se pueden encontrar en vasos sanguíneos y meninges.

- Los ovillos neurofibrilares intracelulares formados por la proteína Tau hiperfosforilada (MAPT)

- Neuroinflamación con aumento de la actividad glial (astroglía y microglía).

- Proliferación de neuritas distróficas que dan lugar a una importante pérdida neuronal y sináptica.

Como se ha dicho anteriormente, esta neuropatología característica de la EA es una ocurrencia prácticamente universal en personas con SD mayores de 40 años.

### A. PÉPTIDOS AMILOIDES

Desde el descubrimiento de la EA se sabe que una proteína clave involucrada en su patogénesis son los péptidos A $\beta$  (Becker y Greig, 2008).

Estos péptidos se producen a partir de una proteína más larga, la APP que puede ser escindida por tres secretasas (Figura 2; Head et al., 2018):

- **$\alpha$ -secretasa**, que rompe la molécula y libera una proteína soluble que se encarga de la protección de las neuronas y ayuda al crecimiento de las dendritas.
- **$\beta$ -secretasa**, también llamada enzima de escisión  $\beta$ -amiloide o BACE1 que produce una proteína anómala de vida corta y un residuo insoluble, el A $\beta$ , el cual provoca una alta vulnerabilidad neuronal al depositarse sobre sus membranas.
- **$\gamma$ -secretasa**, quien provoca una nueva escisión en los productos resultantes de las otras secretasas, dando lugar a dos fragmentos, uno soluble y otro insoluble con capacidad de autoagregarse: A $\beta$ 40 y A $\beta$ 42.

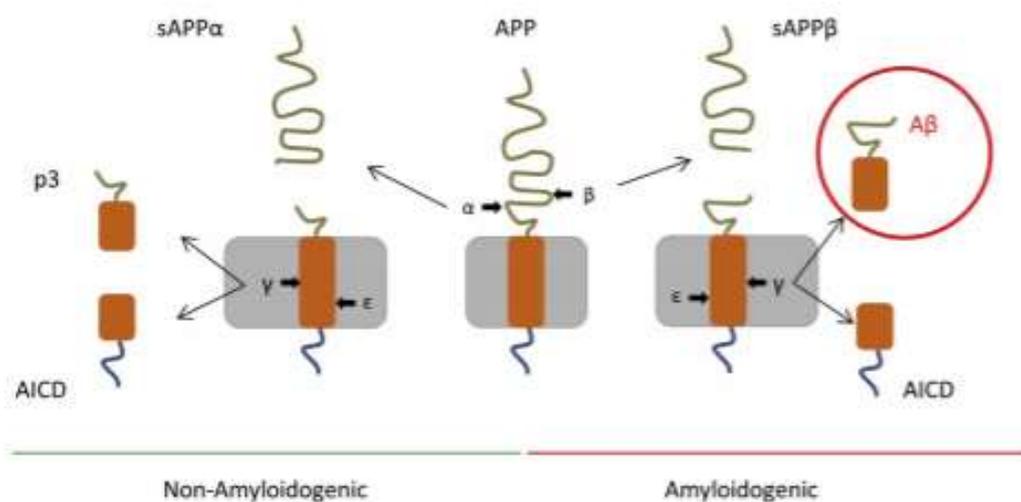


Figura 2: Vías de procesamiento de la APP (Cacace et al., 2016).

Existen dos posibles vías: la ruta de procesamiento no amiloidogénica y la vía amiloidogénica. En la primera, actúa primero la  $\alpha$ -secretasa y posteriormente la  $\gamma$ -secretasa, evitando así la producción de A $\beta$ . Sin embargo, la vía amiloidogénica comienza por la actuación de la  $\beta$ -secretasa que produce un fragmento de dominio

extracelular (sAPP $\beta$ ), 16 aminoácidos más pequeños que sAPP $\beta$ , mientras que el resto del fragmento es procesado por la  $\gamma$ -secretasa que produce A $\beta$  y AICD (Amyloid Precursor Protein Intracellular Domain) (Long y Holtzman, 2019).

Una vez que el A $\beta$  comienza a acumularse en forma soluble o insoluble, varios enzimas del cerebro, entre las que destacan la enzima degradadora de insulina (IDE), la neprilisina y el activador del plasminógeno tisular, comienzan su degradación y posterior eliminación (Kim y Lee, 2020). Estudios post-mortem realizados en la corteza frontal de individuos con SD muestran mayor cantidad de BACE-1, neprilisina y A $\beta$  insoluble, habiendo una relación directa entre la cantidad de A $\beta$  insoluble y la actividad de dichas enzimas. Estos hallazgos no son debidos a un fallo de la actividad de la neprilisina, elemento clave en la etapa de degradación, sino que la activación de la vía amiloidogénica y el acúmulo posterior del A $\beta$  insoluble, son los responsables de un aumento aberrante de la BACE-1 (Miners et al., 2011).

En el SD, la sobreexpresión de APP, induce un aumento en la liberación de sAPP $\beta$ , que a su vez activa la microglía e incrementa la liberación de la citocina proinflamatoria IL-1 $\beta$ , responsable de un aumento adicional de APP, creando así una retroalimentación positiva responsable de un mayor aumento de los niveles de APP y posterior neurodegeneración (Head y Lott, 2004).

Además, en este síndrome los niveles de péptidos A $\beta$  en el cerebro son más altos, aparecen a edades mucho más tempranas que en la población EA sin SD, y aumentan de forma exponencial a partir de los 40 años de edad. Estos hechos están relacionados con la sobreexpresión de APP característica de este síndrome. Por otro lado, BACE2 es una proteína homóloga a BACE1 que está codificada por un gen localizado en el Hsa21. BACE2 también puede escindir APP en el sitio de  $\beta$ -secretasa, y, por tanto, es altamente probable que tenga un papel en el incremento de los niveles de A $\beta$  en el cerebro SD. Mientras que en el feto con SD los niveles de ARN de BACE2 son elevados, los cerebros adultos de estos individuos no presentan niveles superiores de esta proteína. Es posible que en el SD existan mecanismos reguladores postranscripcionales encargados de normalizar los niveles de BACE2, lo que sugiere que la sobreexpresión de APP es el principal responsable de la producción y acumulación de A $\beta$  en este síndrome (Barbiero et al., 2003; Wiseman et al., 2018).

Una vez escindidos de la proteína APP, los péptidos A $\beta$  solubles son los primeros en aparecer, tanto dentro de las neuronas como en el espacio extracelular. Estos péptidos adquieren distintas conformaciones, entre las que destacan los oligómeros A $\beta$ , que contienen entre 12 y 50 moléculas del péptido y circulan libres en el organismo. Sus niveles experimentan un crecimiento exponencial por encima de los 40 años de edad en el SD. Se ha propuesto, que estos péptidos solubles podrían tener un papel en la disfunción neuronal previa a la pérdida de neuronas en la EA (Gomez et al., 2020). Su concentración en la corteza frontal del SD se asocia con niveles bajos de sinaptofisina (SYN) una glicoproteína transmembrana localizada en las vesículas presinápticas neuronales, esencial en la transmisión sináptica (Gomez et al., 2020). La SYN disminuye de manera progresiva con la edad y esta disminución es más marcada en los cerebros EA. Además, el gen que codifica para la sinaptojanina-1 (SYNJ1), proteína involucrada en el reciclaje de vesículas sinápticas, está localizado en el Hsa21 y sus niveles elevados se

correlacionan con altos niveles de A $\beta$ . Estudios realizados en pacientes SD con y sin EA, muestran niveles muy elevados de SYN1 y muy reducidos de SYN en el caso de SD con EA, lo que podría ser parcialmente responsable de la aparición precoz de neuropatología tipo EA en el SD (Martin et al., 2014).

Los endosomas, organelas encargadas de la degradación de las proteínas, son el principal sitio de procesamiento inicial de la APP y un punto de convergencia para las moléculas patológicas responsables de la EA, especialmente del A $\beta$ . Una de las primeras alteraciones encontradas en la EA en individuos con y sin SD es el aumento del tamaño del endosoma neuronal. Este cambio es característico de alteraciones en la función endocítica. De hecho, en estadios tempranos de EA hay una asociación entre la disfunción endocítica y el acúmulo y distribución de A $\beta$ , y se ha demostrado que la reducción parcial de la expresión de BACE1, y por tanto de síntesis de péptidos amiloides, en el modelo murino de SD Tc2 disminuye las alteraciones endosomales típicas del cerebro con SD (Cataldo et al., 2004).

Por otro lado, en la corteza frontal de individuos con SD hay un marcado incremento dependiente de la edad de los péptidos A $\beta$ 40 y A $\beta$ 42. Como se ha descrito anteriormente, ambos péptidos, especialmente la forma insoluble de A $\beta$ 42 es el principal componente de las placas seniles encontradas en este síndrome.

En el SD se produce una acumulación temprana de A $\beta$  intracelular, ya que tanto bebés como niños con SD presentan altos niveles de A $\beta$  intracelular antes de la acumulación de depósitos extracelulares de A $\beta$ . A pesar de que estos péptidos localizados intracelularmente puedan tener un papel en la generación de los localizados extracelularmente y que forman placas, parece que no participan en los síntomas clínicos de la EA en el SD. La acumulación progresiva de A $\beta$  neuronal podría estar relacionada con productos de escisión de la caspasa, los cuales son responsables del aumento de la apoptosis, teoría que podría explicar parcialmente la pérdida neuronal y la atrofia cerebral presentes en estos individuos (Head et al., 2016).

Estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) con radioligandos que se acoplan directamente a las placas A $\beta$  extracelulares, entre las que destaca la denominada Pittsburgh Compound-B (PIB) han demostrado que, en el SD, las placas de A $\beta$  difusas son el tipo más precoz y predominante, pudiéndose detectar desde los veinte años (Wiseman et al., 2018). Estos depósitos aumentan con la edad, en los adultos con SD se encuentran en todas las regiones corticales, mientras que varios estudios identificaron el cuerpo estriado como la región con mayor número de placas y de aparición más temprana. Estos resultados son consistentes con el incremento de placas encontrados en estudios post-mortem realizados en cerebros de personas con SD (Abrahamson et al., 2019).

En conjunto, numerosos estudios indican que el incremento de placas de amiloide en el SD precede a la demencia, y, aunque estas placas están localizadas en las mismas regiones cerebrales que en la EA, en el SD su densidad es mucho mayor (Abrahamson et al., 2019).

Por último, la acumulación de péptidos A $\beta$  también contribuye al desarrollo de la enfermedad cerebrovascular (ECV). A pesar de ser considerado como una comorbilidad crítica que acelera tanto la edad de aparición como la velocidad de progresión de la EA en la población general (Chen et al., 2017), actualmente en el SD no existen informes sistemáticos de ECV en función del envejecimiento, cognición o demencia.

## B. FOSFORILACIÓN DE TAU

El citoesqueleto, una red tridimensional de proteínas, es una estructura compleja y dinámica de especial importancia en las neuronas, ya que, además de servir de soporte interno que ayuda a mantener su estructura, participa en muchas funciones y propiedades de estas células tales como el transporte vesicular, formación de sinapsis, liberación del neurotransmisor y la regulación de la plasticidad neuronal (Hohmann y Dehghani, 2019).

Los principales componentes del citoesqueleto son los microtúbulos. En las neuronas las proteínas que juegan un papel más importante en el ensamblaje y estabilización de los microtúbulos (Microtubule Associated Proteins, MAP) son MAP1, MAP2 y Tau (Iqbal et al., 2009).

Tau está mayormente localizada en el axón de las neuronas, y es codificada por un solo gen (*MAPT*) localizado en el brazo largo del cromosoma 17 (Iqbal et al., 2009). Participa en el ensamblaje de los microtúbulos mediante su interacción con la tubulina. En ausencia de Tau, la tubulina existe como un dímero 6S de dos cadenas polipeptídicas que no se ensamblará en microtúbulos in vitro. La adición de Tau actúa sobre el dímero de tubulina 6S, lo activa para la polimerización, y permite la formación de los túbulos (Best et al., 2019).

Al igual que MAP1 Y MAP2, tau es una fosfoproteína, siendo el grado de fosforilación un factor crucial a la hora de desarrollar su actividad biológica. La hiperfosforilación aberrante de Tau produce una pérdida de la capacidad de ensamblaje de los microtúbulos, que da lugar a que esta proteína se ensamble en agregados como filamentos helicoidales apareados o filamentos rectos que forman los ovillos neurofibrilares característicos de la EA. Estos ovillos de proteína Tau hiperfosforilada alteran el flujo axoplasmático, conduciendo así a una degeneración progresiva de las neuronas afectadas (figura 3, Cárdenas et al., 2012).

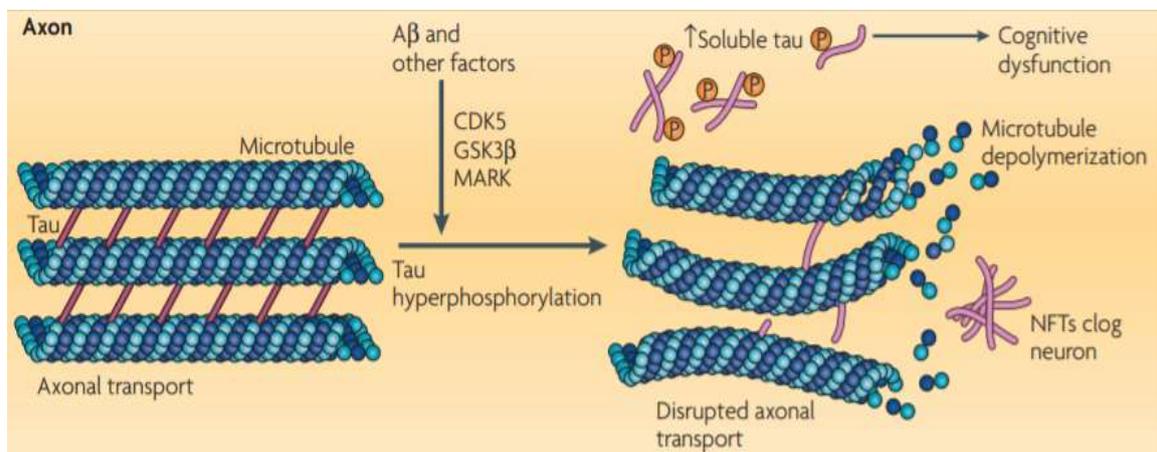


Figura 3: Efectos de la hiperfosforilación de TAU (Laferla, 2006).

En la EA, esta neuropatología se produce por un desequilibrio entre la acción de las quinasas y las fosfatasas que actúan sobre la proteína Tau. En estas condiciones se produce una disminución de la actividad de las fosfatasas y una actividad aberrante de distintas quinasas como GSK3 (Glycogen Synthase Kinase 3), CDK5 (Cyclin Dependent Kinase 5) y las MAPK (Mitogen-activated Protein Kinase) que tienen como resultado la hiperfosforilación de Tau (Martin et al., 2013).

Otra quinasa de especial importancia que participa en la hiperfosforilación de Tau y por tanto en la degeneración neurofibrilar es DYRK1A, (Dual Specificity Tyrosine-phosphorylation-regulated Kinase 1A). Esta quinasa, codificada por el gen *DYRK1A* localizado en Hsa21, es capaz de fosforilar a Tau en varios residuos Thr-212, Ser-202 y Ser-404. Además, DYRK1A prepara a Tau para la fosforilación por GSK3, inhibiendo la capacidad de Tau para promover el ensamblaje de los microtúbulos. La sobreexpresión de este gen en individuos con SD parece tener un importante papel en el inicio temprano de la EA en esta población (Ryoo et al., 2007; Arbones et al., 2019).

Por otro lado, estudios realizados en modelos murinos de SD y ratones transgénicos que sobreexpresan DYRK1A corroboran la implicación de esta quinasa en la hiperfosforilación de Tau (Kimura et al., 2007; García-Cerro et al., 2017). Además, estos estudios demuestran que DYRK1A también está implicada en el incremento de péptidos A $\beta$ , y otros hitos patológicos de la EA (incluyendo degeneración cognitiva, neuronal y senescencia celular (Kimura et al., 2007; García-Cerro et al., 2017). De este modo, DYRK1A podría ser el eslabón patogénico entre la proteína Tau hiperfosforilada y otras alteraciones neurobiológicas de la EA, ya que un exceso de A $\beta$ 42 elevaría la transcripción del gen *DYRK1A* ya sobreexpresado de por sí en el SD, lo cual a su vez provocaría la fosforilación de la proteína Tau y contribuiría a la instauración de otros hitos de la EA (Kimura et al., 2007).

### C. ESTRÉS OXIDATIVO

Una parte esencial del metabolismo de los organismos consiste en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y de nitrógeno (RNS), derivadas de procesos fisiológicos como los relacionados con la producción de ATP. Sin embargo, un desequilibrio entre los sistemas encargados de la producción y eliminación de estas, es decir una disminución de la respuesta antioxidante, conduce a un desequilibrio redox, cuyo resultado es el aumento del estrés oxidativo (EO) (Rueda y Martínez-Cué, 2020).

El EO posee efectos nocivos sobre las células y los tejidos del organismo, ya que da lugar a peroxidación de membranas lipídicas, inactivación de enzimas mediante oxidación y grupos sulfhidrilo, despolimerización de polisacáridos y disrupción de ácidos nucleicos. Todos estos hechos dan lugar a una pérdida de función de importantes vías metabólicas y de señalización de diferentes procesos entre los que se encuentran el ciclo de Krebs, el metabolismo lipídico, la glucólisis, el mantenimiento del citoesqueleto y la degradación de ciertas proteínas. Todas estas alteraciones interferirán en la fisiología y función neuronal en el sistema nervioso central (SNC) (Pisochi y Pop, 2015).

El tejido cerebral es más susceptible a los daños producidos por niveles elevados de EO que otros tejidos por ser rico en ácidos grasos, por poseer menores cantidades de enzimas antioxidantes y, además, por presentar una alta tasa metabólica de carácter aeróbico (Di Carlo et al., 2012). La peroxidación lipídica es un mecanismo a través del cual las ROS transforman los lípidos en radicales peroxilo que causan daños estructurales en las membranas y los tejidos. Dada la elevada presencia de lípidos en el SNC, y sobre todo de ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs), que tienen una alta tendencia a ser oxidados, la manifestación más frecuente del EO en el SNC es la peroxidación lipídica. La oxidación de PUFAs produce una gran cantidad de aldehídos, que inducen muerte neuronal debido a la alteración de ATPasas involucradas en la transferencia iónicas y en la homeostasis del calcio (Zana et al., 2007).

El incremento del EO es uno de los mecanismos principalmente implicados en la neurodegeneración encontrada en los cerebros con SD y EA (Di Domenico et al., 2017; Rueda y Martínez-Cué, 2020). Este proceso está involucrado en la homeostasis celular redox, en la plasticidad sináptica, en el transporte mediado por vesículas, en la neuroinflamación, en el correcto plegamiento y degradación de proteínas y en la transducción de señales (Butterfield y Boyd-Kimball, 2019).

En el SD el aumento del EO se produce por la sobreexpresión de varios genes del Hsa21 que codifican distintas proteínas que inducen de manera directa o indirecta un aumento de la producción de ROS. Uno de estos genes es *SOD1* que es el responsable de la expresión de la enzima Superóxido Dismutasa (SOD1) (Rueda y Martínez-Cué, 2020).

Las superóxido dismutasas (SOD) son el principal sistema de defensa antioxidante del organismo contra los radicales superóxido ( $O_2^-$ ). Éstas se encargan de catalizar la conversión del anión superóxido ( $O_2^-$ ) en peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), y de inhibir la inactivación oxidativa del óxido nítrico, pudiendo prevenir de esta forma la aparición de daño endotelial y mitocondrial (Fukai y Ushio-Fukai, 2011).

La SOD1 se localiza principalmente en el citosol y en una pequeña proporción en el espacio intermembranoso de las mitocondrias (Fukai y Ushio-Fukai, 2011). En el SD, el aumento de la actividad de SOD1 da lugar a la formación de niveles excesivos de  $H_2O_2$  que al no ser compensados de manera adecuada por la catalasa (CAT) y la glutathion peroxidasa (GPx), debido a una relación SOD1/GPx alterada característica del síndrome, se crea un desequilibrio redox (de Haan et al., 1995). Además de la insuficiente actividad CAT y GPx, en el SD otras enzimas antioxidantes como glutathion transferasa y tiorredoxin peroxidasa presentan una función alterada, lo que conlleva a la concentración de altos niveles de  $H_2O_2$  en el citosol y la formación de un radical hidroxilo mucho más dañino para las células, las membranas mitocondriales, proteínas y otras moléculas del organismo (Esposito et al., 1999; Parisotto et al., 2015).

Por otro lado, la mitocondria, principal fuente de producción de ROS en condiciones fisiológicas, es una organela celular especializada en obtener energía a partir de distintos metabolitos mediante la fosforilación oxidativa. Sin embargo, la elevación de los niveles o presencia crónica de ROS compromete la función normal de la mitocondria. Esto dará lugar a una retroalimentación positiva que incrementará los niveles de ROS mitocondrial, que a su vez inducirá oxidación del ARNm, produciendo una mayor

disfunción mitocondrial y por tanto un incremento en los niveles de ROS (Esposito et al., 1999). En el SD se ha demostrado la presencia de alteraciones estructurales y funcionales en las mitocondrias debido a alta producción de ROS desde las primeras etapas de desarrollo (de Haan et al., 1995; Bayona-Bafaluy et al., 2021).

La proteína APP, sobreexpresada en el SD, agrava el desequilibrio redox en este síndrome tanto por depositarse en las mitocondrias e interfiriendo con la cadena respiratoria y el metabolismo energético, como de manera directa alterando la función de las mitocondrias sin necesidad de depositarse (Busciglio et al., 2002). Por otro lado, como se mencionó anteriormente, el procesamiento aberrante de la proteína APP aumenta los niveles de péptidos A $\beta$ . Estos oligómeros inducen EO produciendo la oxidación de proteínas, lípidos, DNA y RNA, lo que conlleva alteraciones en diferentes rutas moleculares implicadas en el desarrollo de la neuropatología de tipo EA (Butterfield y Boyd-Kimball, 2019).

Otro de los genes triplicados en el SD y que tienen un importante papel en el incremento de EO en esta condición es *RCAN1* (Regulator of Calcineurin 1). Sus principales funciones se relacionan con la inhibición de calcineurina 1 y con la regulación de la actividad mitocondrial. La aparición de estrés celular, como un aumento brusco de ROS, induce un aumento transitorio en la expresión de *RCAN1*, que actúa como factor protector para la célula. Sin embargo, la sobreexpresión de *RCAN1*, inhibe el efecto protector de este gen, dando lugar a cambios fisiopatológicos en distintos tejidos. En las neuronas origina daño mitocondrial y eleva los niveles de ROS, lo que induce apoptosis neuronal y deterioro cognitivo, vinculados tanto al SD como EA (Peiris y Keating, 2018). Por otro lado, los péptidos A $\beta$  aumentan la expresión de la proteína *RCAN1*, reduciendo la calcineurina a través de la inducción de EO (Celsi et al., 2007). Todo ello sugiere un mecanismo de feedback positivo entre la expresión de *RCAN1*, el aumento de EO y la patología amiloide. Además, las personas con SD y EA tienen niveles bajos del pigmento antioxidante licopeno. La administración de este pigmento a cultivos neuronales que sobreexpresan *RCAN1*, reduce los niveles de ROS e inhibe la apoptosis, lo que apoya la hipótesis de la implicación de este gen en la neurdegeneración encontrada en individuos con SD y EA (Lim et al., 2017).

Por otro lado, numerosos estudios han demostrado la implicación de otros genes de Hsa21, incluyendo la carbonil reductasa (*CBR*), *BACH1* y *S100 $\beta$*  en el incremento del EO en el SD (Perluigi y Butterfield, 2012).

El gen *CBR* codifica el enzima carbonil reductasa que desintoxica mediante oxidación los carbonilos metabólicos citotóxicos. En varias regiones de cerebros con SD se han encontrado niveles elevados de este enzima debidos tanto a la inducción enzimática por carbonilos elevados, como al exceso de dosis génica asociado a la trisomía (Balcz et al., 2001).

El gen *BACH1* es un represor transcripcional de genes específicos involucrados en la respuesta celular como la hemo oxigenasa 1 (HO-1). HO-1 y su pareja biliverdín reductasa A (BVR-A), son activadas en respuesta al EO para proteger las células, ya que participan en la degradación del grupo hemo produciendo biliverdina, que a bajas concentraciones puede actuar como un antioxidante fisiológico. Los cerebros SD

presentan incrementados los niveles de la proteína BACH1, una menor inducción de la HO-1 cerebral, y, además, un aumento del deterioro de BVR-A, por lo que la desregulación del sistema HO-1/BVR-A contribuye al aumento temprano del EO en el SD (Di Domenico et al., 2015).

En cuanto al gen *S100β*, también localizado en Hsa21, además de participar en la neuroinflamación y la formación de placas seniles, incrementan el EO, favoreciendo la aparición de RNS (Esposito et al., 2006).

El EO también contribuye a la alteración de algunos sistemas de neurotransmisión en el EA. El EO juega un papel importante en la excitotoxicidad mediada por el glutamato que causa muerte neuronal alterando el correcto funcionamiento del transportador de glutamato (GLT-1) provocando una alteración en la eliminación del neurotransmisor de la hendidura sináptica, lo que promueve también la excitotoxicidad (Butterfield y Pocernich, 2003). Por otro lado, el péptido Aβ42 y el EO alteran la actividad de la enzima ChAT, contribuyendo así a la neurodegeneración colinérgica que caracteriza tanto al SD como la EA (Butterfield y Lauderback, 2002).

Finalmente, el aumento de EO también contribuye a la disfunción de los procesos de autofagia que son esenciales para eliminar proteínas anómalas que se acumulan en la célula. Estos procesos están alterados tanto en el SD como en la EA, en parte debido al aumento de EO (Di Domenico et al., 2017; 2019).

En resumen, el aumento de la producción de ROS induce daño a distintos niveles en el cerebro de personas con SD y EA. Se produce un incremento de peroxidación lipídica, responsable de daño estructural y funcional en células y membranas mitocondriales, proteínas oxidadas, las cuales alteran la actividad de hormonas y enzimas y de la maquinaria degradativa intracelular, y daño en el DNA y en los mecanismos de reparación de este. Además, el aumento de EO interviene en la inducción de senescencia celular prematura, induce el aumento de péptidos Aβ al alterar el procesamiento de APP, influye en la excitotoxicidad y en la neurodegeneración de algunas poblaciones neuronales, altera la degradación proteica y favorece el desarrollo de neuroinflamación. En su conjunto, estas alteraciones suponen un elemento clave en el proceso de neurodegeneración y envejecimiento acelerado asociado al EO en el SD y otras enfermedades neurodegenerativas (Rueda Revilla y Martínez-Cué, 2020).

#### **D. NEUROINFLAMACIÓN**

La inflamación es un mecanismo de defensa que nuestro organismo utiliza para hacer frente a una lesión celular. Su objetivo principal es la eliminación tanto de la causa como de las consecuencias de la lesión.

La neuroinflamación es una característica patológica encontrada en los cerebros EA con y sin SD. En estas condiciones, las neuronas y neuritas dañadas, las placas seniles y los ovillos neurofibrilares inducen la liberación de factores que producen una inflamación crónica para tratar de eliminar estos residuos tóxicos. Los principales protagonistas de este proceso inflamatorio son la microglía y los astrocitos. El balance entre las ventajas y desventajas que ofrece la inflamación cerebral es fundamental para abordar este problema (Newcombe et al., 2018).

La microglía, es la primera barrera de defensa cerebral contra patógenos invasores u otros tipos de lesiones de tejido cerebral. Cuando estas células están asociadas a las placas seniles, producen un aumento exponencial de elementos proinflamatorios que apenas son evidentes en el cerebro normal, estando la respuesta inflamatoria clásica ausente, tal y como indica la ausencia de inmunoglobulinas y leucocitos (Sarlus y Heneka, 2017)

En un principio la neuroinflamación produce importantes beneficios. Por un lado, la microglía activada fagocita y degrada los péptidos A $\beta$ , elimina neuronas dañadas y muertas evitando así la liberación y propagación de elementos tóxicos que puedan dañar neuronas vecinas. Por otro lado, los astrocitos reactivos aíslan las neuronas dañadas de las placas para tratar de recuperarlas mediante la liberación de diversos factores. Sin embargo, si no se consigue restaurar el estado inicial íntegro de los tejidos, tal y como ocurre en la EA, esta situación se cronifica y produce lesiones crónicas en el tejido dando lugar a la neuropatología y neurodegeneración típica de esta enfermedad. (figuras 4 y 5), (Webers et al., 2020).

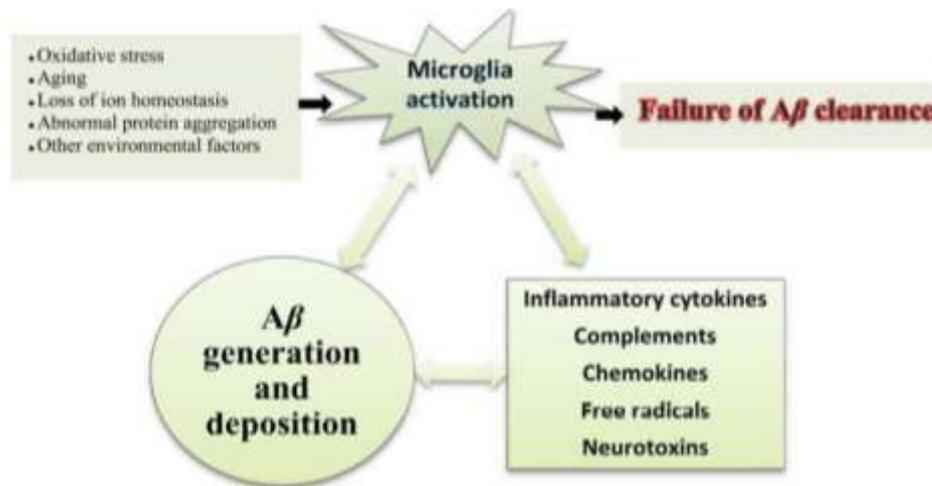


Figura 4. Interacción entre citoquinas proinflamatorias, activación de la microglía y formación y depósito de A $\beta$  (Cai et al., 2014).

Una vez activada mediante receptores afines a los péptidos A $\beta$ , la microglía se encarga de reclutar astrocitos que liberarán citoquinas proinflamatorias como la IL-1 $\beta$  (Interleuquina 1  $\beta$ ) y el TNF- $\alpha$  (Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$ ). La sobreexpresión de IL-1 en el cerebro facilita la acumulación de placas A $\beta$  y la formación de ovillos neurofibrilares (Griffin y Mrak, 2002). A su vez, en estas condiciones, los astrocitos secretan también multitud de factores pro-inflamatorios incluyendo proteínas, leucotrienos, tromboxanos, factores de coagulación y citoquinas como la IL-6 (Interleuquina 6). La vía final común resultante de la secreción de todos estos elementos es la activación de la ciclooxigenasa COX-2, enzima que tiene importantes funciones: sintetiza y libera mediadores inflamatorios e interviene en la producción de ROS, con la consiguiente alteración de lípidos, proteínas y DNA. Por lo tanto, es probable que la activación de COX-2 en SD y EA tenga un importante papel en procesos que originan la muerte neuronal. Los péptidos A $\beta$  y la permanente activación glial también estimulan la

vía clásica del complemento a través de factores como C1q y C5b-9, lo que induce la opsonización y la activación de la autólisis (Halliday et al., 2000; Fakhoury, 2018).

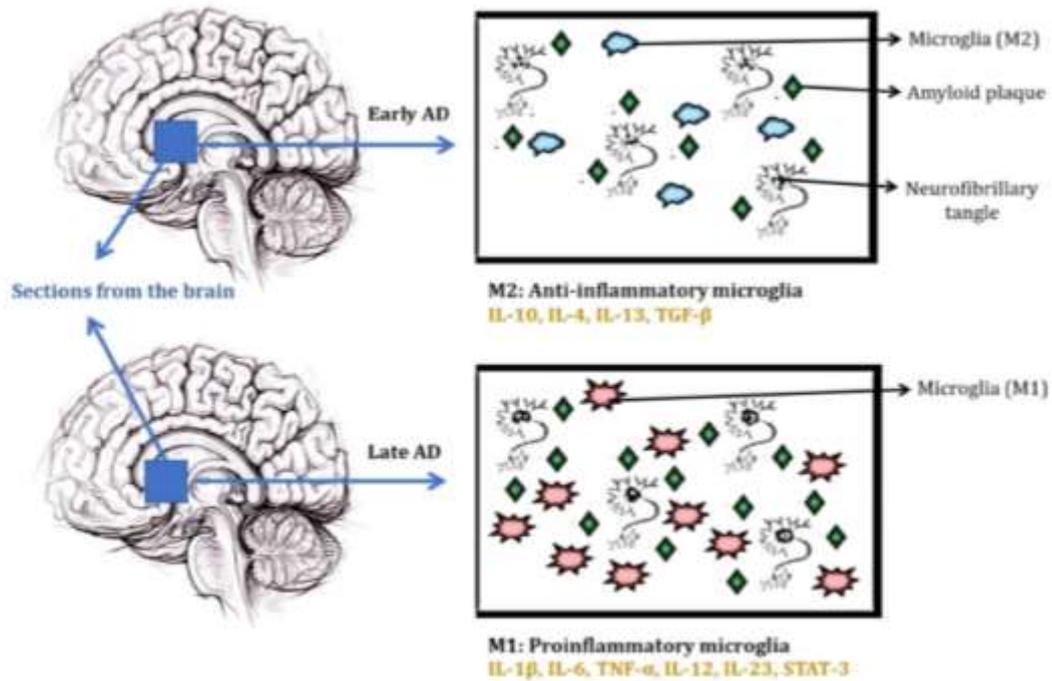


Figura 5: Activación de microglía en EA (Kaur et al., 2019).

Estudios epidemiológicos han confirmado esta relación entre neuroinflamación y desarrollo de neuropatología de tipo EA, ya que revelaron una menor incidencia de esta patología en sujetos que usan fármacos antiinflamatorios de forma crónica, especialmente los de tipo no esteroideo (AINE) (Zilka et al., 2006). Sin embargo, ensayos clínicos realizados a posteriori tratando de inhibir esta inflamación fracasaron, por lo que se puede concluir que los agentes antiinflamatorios sirven como elemento protector y no tanto terapéutico (Martínez-Cué y Rueda, 2020).

## E. DEGENERACIÓN COLINÉRGICA

El sistema colinérgico del prosencéfalo basal formado por el tabique medial, la banda diagonal de Broca y el núcleo basal de Meynert, proporciona las principales proyecciones colinérgicas hacia la corteza cerebral e hipocampo. El sistema colinérgico desempeña un papel crítico en diferentes componentes de la función cognitiva como la atención, el procesamiento de la información, el aprendizaje y la memoria. El sistema colinérgico participa en estas funciones modulando la actividad sináptica y la plasticidad neuronal, por lo que es un elemento clave en el modelaje estructural y funcional de las neuronas (Schliebs y Arendt, 2011).

Tanto en el envejecimiento normal como en situaciones patológicas asociadas a déficits cognitivos como el SD y la EA, se produce degeneración de las vías colinérgicas (Hampel et al., 2019). Sin embargo, la fisiopatología responsable en cada caso es diferente, por lo que tanto los dominios cognitivos afectados como el tipo de alteración de estos sistemas difieren en ambos casos.

En el envejecimiento normal, la causa de la hipofunción colinérgica se debe a alteraciones tróficas de estas neuronas, así como modificaciones en las dendritas, sinapsis y axones. Por tanto, durante el envejecimiento, las neuronas colinérgicas pierden su función, pero siguen estando presentes en el SNC. Sin embargo, en la EA hay una pérdida importante de esta población neuronal (Schliebs y Arendt, 2011).

Las neuronas colinérgicas dependen del factor de crecimiento nervioso (NGF) para mantener su fenotipo colinérgico y su integridad sináptica, siendo este factor uno de los mayores protectores de las neuronas colinérgicas. Diversos estudios han demostrado que tanto en el SD como en la EA hay un aumento de la forma precursora de NGF, proNGF, debido al incremento de la degradación de la forma madura NGF, a la disminución de la conversión de la forma precursora a esta forma madura y a una reducción de la expresión de sus receptores trkA y p75N. Estas alteraciones afectan a la supervivencia de las neuronas colinérgicas y la liberación de Ach, causando atrofia colinérgica. Además, la presencia de placas A $\beta$  y ovillos neurofibrilares exacerba la neurodegeneración colinérgica en la EA (Stanciu et al., 2019).

Las neuronas colinérgicas necesitan un gran aporte energético para poder ejercer sus funciones. La acumulación extracelular de péptidos A $\beta$  inhibe la actividad de la fosfofructokinasa, uno de los enzimas más importantes para la realización de la glucólisis cerebral y obtención de energía, por lo que al no poder satisfacer sus necesidades energéticas las neuronas colinérgicas acaban muriendo (Schliebs y Arendt, 2011).

Por otro lado, numerosos estudios de unión de radioligandos, western blot y técnicas inmunohistoquímicas han demostrado una disminución en el número de receptores nicotínicos (nAChR) en individuos con SD y EA. La pérdida de este tipo de receptores está relacionada con la acumulación de A $\beta$ . En primer lugar, estos péptidos se unen con gran afinidad a la subunidad  $\alpha$ 7 del nAChR y activan la vía ERK2/MAPK, que da lugar a la afectación y pérdida de estos receptores y, por tanto, la actividad colinérgica en las zonas del cerebro que tengan acúmulos de A $\beta$  (Guan, et al., 2001; Lombardo y Maskos, 2015).

Además, la unión del A $\beta$  a este receptor induce la fosforilación de tau a través de GSK-3 $\beta$  agravando la neurodegeneración y los déficits cognitivos (Hu et al., 2008). Por último, a través de su unión al receptor p75NTR, A $\beta$  interfiere en la señalización del NGF, disminuyendo así los niveles de la forma madura, que, como se ha dicho anteriormente, es necesaria para la protección de las neuronas colinérgicas (Schliebs y Arendt, 2011).

## **F. SENESCENCIA CELULAR.**

La senescencia celular, es un proceso homeostático que reduce la proliferación y ayuda a prevenir la formación de tumores y propagación de células dañadas o que ya no son necesarias (Vicencio et al., 2008).

Según su duración, la senescencia se clasifica como aguda y crónica. Aunque en ambos casos la senescencia se caracteriza por procesos similares *in vitro* e *in vivo*, los estímulos que los desencadenan y las consecuencias de estos procesos difieren totalmente. La senescencia aguda interviene en fenómenos biológicos normales como la reparación de tejidos o aquellos que tienen lugar durante el desarrollo embrionario. La senescencia

crónica se puede clasificar en diferentes categorías entre las que destacan la senescencia replicativa, senescencia prematura inducida por el estrés y senescencia mitocondrial asociada a la disfunción. Diferentes tipos de células del SNC, incluyendo astrocitos, microglía, oligodendrocitos, neuronas y células madre neuronales pueden llegar a ser senescentes de forma crónica. Este tipo de senescencia contribuye a la patogénesis de enfermedades neurodegenerativas a través de diversos mecanismos incluyendo la promoción de la inflamación crónica, del estrés oxidativo y de la disfunción mitocondrial, la reducción de las capacidades regenerativas del sistema nervioso y la pérdida de función de las neuronas y de los diferentes tipos de células del SNC (Martínez-Cué & Rueda, 2020a).

Las células senescentes, presentes en personas con EA con y sin SD, se caracterizan por (Martínez-Cué y Rueda, 2020a):

-Detención permanente del ciclo celular, bloqueando la entrada a la fase S del ciclo.

-Fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP), que induce el proceso de neuroinflamación a través de liberación de quimiocinas y citoquinas proinflamatorias, factores de crecimiento y metaloproteasas. Recientemente se ha demostrado la relación entre neuroinflamación, senescencia y deterioro cognitivo en un modelo murino de SD, ya que la administración de anticuerpos contra una citoquina pro-inflamatoria (anti-IL17A) revertía la senescencia, mejoraba las habilidades cognitivas de estos animales y reducía otros hitos neuropatológicos de la EA (Rueda et al., 2018).

-Alteración funcional y morfológica de las mitocondrias. El EO es uno de los principales desencadenantes de la senescencia, mediante la alteración de la señalización celular y la inducción de SASP. En el SD el EO está presente desde etapas embrionarias y durante toda la vida del individuo, y se agrava durante el envejecimiento y la aparición de EA (Perluigi et al., 2011). Por tanto, podría estar implicado en la aparición temprana de senescencia en este síndrome.

-Cambios en el metabolismo celular, como el acúmulo de lipofuscina en el citoplasma, reducción de la síntesis de ácidos grasos y alteración de la actividad  $\beta$ -galactosidasa.

-Daños en el DNA que alteran la estructura de la cromatina y activan diversos procesos patológicos en señal de respuesta. En el SD hay evidencia de acumulación prenatal de daño en el DNA, así como una disminución en la capacidad de reparar estas alteraciones (Nižetić y Groet, 2012). Por otro lado, el ratón Ts65Dn, es un modelo murino de SD que expresa el gen *Usp16* que codifica el enzima Usp16 responsable del control del estado de ubiquitinación de la histona 2A y contribuye a regular la remodelación de la cromatina y progresión del ciclo celular. Un estudio reciente (Puente-Bedia et al., 2021) demostró en este modelo murino la afectación de las vías de señalización de daño/reparación del DNA. La acumulación excesiva de daño en el DNA produce una inestabilidad genómica, neurodegeneración y senescencia celular prematura.

-Modificaciones epigenéticas incluyendo modificaciones en las histonas, en los enzimas encargados de la metilación del DNA y en los micro RNAs no codificantes. En los individuos con SD estas alteraciones se asocian tanto con el envejecimiento prematuro

característico de este síndrome, como con características fenotípicas, incluyendo deterioro de la memoria, envejecimiento prematuro y defectos en el neurodesarrollo.

-Cambios morfológicos característicos de las células senescentes: mayor tamaño, forma plana e irregular y membrana celular aberrante, debido a alteraciones en la organización del citoesqueleto, así como morfología y expresión génicas anormales debido a cambios en la organización de la lámina nuclear.

-Proteostasis alterada, con una mayor respuesta a proteínas desplegadas como respuesta al estrés celular relacionado con el retículo endoplasmático. La proteostasis hace referencia al correcto funcionamiento global del proteoma, envolviendo los procesos de síntesis, plegamiento, control de calidad y degradación de las proteínas, los cuales dependen a su vez de una buena regulación del proteasoma, del sistema lisosomal y de la autofagia, sistema intracelular encargado de la degradación de proteínas alteradas. En el SD el exceso de dosis génica debido a la trisomía puede alterar el metabolismo de las proteínas, así como todos los sistemas degradativos intracelulares interrumpiendo la proteostasis. Por otro lado, la exposición crónica al EO como ocurre en el cerebro con SD, también provoca la oxidación proteica de elementos clave en la red de proteostasis, provocando la acumulación de agregados proteicos desplegados y/o dañados y la disfunción del sistema intracelular de degradación, contribuyendo así a la neurodegeneración. Por último, la alteración de la proteostasis podría contribuir a la acumulación de agregados proteicos como depósitos de A $\beta$  y ovillos neurofibrilares, elementos característicos y clave en la EA tanto en individuos con y sin SD.

Todas estas alteraciones se han encontrado tanto en cerebros con EA como con SD, por tanto, el aumento de la senescencia celular parece contribuir a la etiopatología y al progreso de la neurodegeneración característica del SD y EA.

## 8. FACTORES DE RIESGO

Debido a los múltiples factores que interactúan y se retroalimentan para producir la patología tipo EA en el SD, la forma clínica de presentación de EA en el SD es muy heterogénea. Por tanto, definir los factores de riesgo que puedan predecir el desarrollo de demencia es una tarea complicada. Actualmente se desconoce por qué a pesar de que todas las personas con SD desarrollan patología tipo EA, no todas ellas desarrollan demencia. En este apartado se describen los principales factores de riesgo de aparición de demencia en los individuos con SD:

### ***-Edad***

Es el factor de riesgo establecido que más se relaciona con el desarrollo de demencia. La edad media de aparición de demencia es 20 años anterior en el SD que en la población general. Además, en el SD su prevalencia aumenta de manera importante a finales de los 40 años de edad-principios de los 50. Las diferencias interindividuales en el grado de afectación de la neuropatología descrita en apartados anteriores podrían ser parcialmente responsables de la aparición o no de la demencia en el SD (Schupf y Sergievsky, 2002; Du et al., 2019).

### ***-Susceptibilidad genética compartida para el SD y la EA***

Dado que el origen más frecuente del SD es la no disyunción meiótica, cuyo origen en más del 90% de los casos es materno, se ha propuesto que las madres de las personas con SD podrían tener una mayor susceptibilidad genética a desarrollar EA, que las que tienen hijos sin SD, y que estos individuos hayan heredado dicha predisposición. Hay evidencia de que las madres que dieron a luz a sus hijos con SD antes de los 35 años tienen cuatro veces mayor riesgo de desarrollar demencia que las madres cuyo hijo con SD nació cuando tenían mayor edad. Estos hallazgos sugieren que puede haber algún mecanismo subyacente común que aumente el riesgo tanto de tener un hijo con SD como la aparición de EA a una edad relativamente temprana (Emanuel et al., 1994).

### ***-Género***

Independientemente de su longevidad, la mujer tiene más riesgo de padecer EA que el hombre. Los estrógenos poseen un papel neuroprotector, ya que disminuyen la producción de A $\beta$  y aumentan la actividad antioxidante y colinérgica, por lo que la caída de sus niveles con la aparición de la menopausia podría incrementar las probabilidades del desarrollo de EA (Zhao et al., 2011).

En mujeres con SD se han encontrado polimorfismos en el gen de la 17-hidroxicolesterol deshidrogenasa, encargada de la conversión de estrona en estradiol, hecho que podría alterar los niveles sanguíneos de este enzima, con la consiguiente disminución de los estrógenos y de la neuroprotección que estos ofrecen (Head et al., 2012). Además, en esta población también se han encontrado polimorfismos en el gen del receptor cerebral- $\beta$  de estrógenos (ESR2). Este polimorfismo disminuye el efecto estrogénico, duplicando el riesgo de desarrollar EA en mujeres con SD (Zhao et al., 2011).

### ***-Reserva cognitiva***

La reserva cognitiva, es la capacidad del cerebro para soportar neuropatología antes de llegar al umbral donde la manifestación de la sintomatología clínica es inminente. Esta reserva es mayor cuanto mayor es el nivel de educación y estimulación. Aquellos individuos con una alta reserva cognitiva son menos propensos a manifestar síntomas clínicos de demencia en comparación con individuos con un menor nivel educativo. Las personas con SD debido a su discapacidad parten de base con una menor reserva cognitiva que la población general, por lo que presentan menor plasticidad neuronal para poder enfrentar los cambios neurológicos que la EA produce, y por tanto, las manifestaciones clínicas se presentarían más tempranamente (Roe et al., 2007).

### ***-Apolipoproteína E***

La Apolipoproteína E (APOE), es una proteína sintetizada por los astrocitos y la microglía que participa en el transporte del colesterol y el metabolismo lipídico en el plasma, contribuyendo así al mantenimiento y remodelado neuronal. El gen que codifica la APOE, localizado en el cromosoma 19, es un gen pleomórfico con tres alelos principales que se traducen en tres isoformas de la proteína: APOE2, APOE3 y APOE4. La APOE4 es disfuncional.

Interacciona tanto con los péptidos A $\beta$  como con la proteína Tau, y está implicada en la formación tanto de las placas amiloides como de los agregados neurofibrilares. Además, la APOE4 escindida por proteasas en el interior celular, puede generar fragmentos tóxicos que afectan al funcionamiento mitocondrial y, además, estimular la producción de prostaglandina E2. Ambos ellos contribuyen a la patogénesis de la EA de forma independiente.

Numerosos estudios han demostrado una gran asociación entre la presencia de APOE4 y mayores deposiciones de A $\beta$  en el cerebro de adultos con y sin SD (Rohn et al., 2014). Además, cantidades aumentadas de esta isoforma se relaciona con mayor riesgo global de mortalidad en adultos con SD. Por otro lado, cantidades mayores de APOE2 se ha asociado con una disminución de riesgo de EA en adultos con SD (Deb et al., 2000; Rohn et al., 2014).

## 9. CONCLUSIONES

En las últimas décadas, a medida que la atención a las personas con SD ha mejorado en todos los ámbitos, también lo ha hecho su esperanza de vida, que actualmente es mayor de los 60 años de edad. Esto ha hecho que se presenten fenotipos que décadas atrás no eran evidentes, tales como el envejecimiento temprano y acelerado y la aparición de patología tipo EA. Cada vez hay más evidencia de que son muchos los factores implicados en la neurodegeneración y demencia tipo EA en el SD y que entre ellos se produce una retroalimentación. En este trabajo se han resumido los hallazgos relacionados con los hitos neuropatológicos de la EA: placas seniles, ovillos neurofibrilares, neurodegeneración, EO, neurinflamación y senescencia, así como los mecanismos implicados en su aparición y la relación entre ellos.

En las últimas décadas se han realizado grandes avances en el desarrollo de procedimientos para diagnosticar la EA en personas con y sin SD. Sin embargo, dado el carácter multifactorial de su etiopatología y el conocimiento incompleto que tenemos de ella, las estrategias terapéuticas son sintomáticas y de muy limitada eficacia. Por tanto, es crucial realizar estudios prospectivos ampliados en la población con SD que permitan entender e identificar todos los procesos biológicos que originan la EA y el envejecimiento temprano, y el consiguiente desarrollo de intervenciones y tratamientos novedosos para prevenir o para por lo menos paliarlos.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

- Abrahamson, E. E., Head, E., Lott, I. T., Handen, B. L., Mufson, E. J., Christian, B. T., Klunk, W. E., & Ikonovic, M. D. (2019). Neuropathological correlates of amyloid PET imaging in Down syndrome. *Developmental neurobiology*, 79(7), 750–766. <https://doi.org/10.1002/dneu.22713>
- Arbones, M. L., Thomazeau, A., Nakano-Kobayashi, A., Hagiwara, M., & Delabar, J. M. (2019). DYRK1A and cognition: A lifelong relationship. *Pharmacology & therapeutics*, 194, 199–221. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.09.010>

- Antonarakis, S. E., Skotko, B. G., Rafii, M. S., Strydom, A., Pape, S. E., Bianchi, D. W., Sherman, S. L., & Reeves, R. H. (2020). Down syndrome. *Nature reviews. Disease primers*, 6(1), 9. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0143-7>
- Balcz, B., Kirchner, L., Cairns, N., Fountoulakis, M., & Lubec, G. (2001). Increased brain protein levels of carbonyl reductase and alcohol dehydrogenase in Down syndrome and Alzheimer's disease. *Journal of neural transmission. Supplementum*, (61), 193–201. [https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6262-0\\_15](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6262-0_15)
- Bayona-Bafaluy, M. P., Garrido-Pérez, N., Meade, P., Iglesias, E., Jiménez-Salvador, I., Montoya, J., Martínez-Cué, C., & Ruiz-Pesini, E. (2021). Down syndrome is an oxidative phosphorylation disorder. *Redox biology*, 41, 101871. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101871>
- Barbiero, L., Benussi, L., Ghidoni, R., Alberici, A., Russo, C., Schettini, G., Pagano, S. F., Parati, E. A., Mazzoli, F., Nicosia, F., Signorini, S., Feudatari, E., & Binetti, G. (2003). BACE-2 is overexpressed in Down's syndrome. *Experimental neurology*, 182(2), 335–345. [https://doi.org/10.1016/s0014-4886\(03\)00049-9](https://doi.org/10.1016/s0014-4886(03)00049-9)
- Becker, R. E., & Greig, N. H. (2008). Alzheimer's disease drug development in 2008 and beyond: problems and opportunities. *Current Alzheimer research*, 5(4), 346–357. <https://doi.org/10.2174/156720508785132299>
- Best, R. L., LaPointe, N. E., Liang, J., Ruan, K., Shade, M. F., Wilson, L., & Feinstein, S. C. (2019). Tau isoform-specific stabilization of intermediate states during microtubule assembly and disassembly. *The Journal of biological chemistry*, 294(33), 12265–12280. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.009124>
- Blasco, C., & Ribes, J. (2016). Neurofisiología y envejecimiento. Concepto y bases fisiopatológicas del deterioro cognitivo. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, 3-6.
- Borrás Blasco, C., & Viña Ribes, J. (2016). Neurofisiología y envejecimiento. Concepto y bases fisiopatológicas del deterioro cognitivo. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, 51, 3–6. doi:10.1016/s0211-139x(16)30136-6
- Busciglio, J., Pelsman, A., Wong, C., Pignino, G., Yuan, M., Mori, H., & Yankner, B. A. (2002). Altered metabolism of the amyloid beta precursor protein is associated with mitochondrial dysfunction in Down's syndrome. *Neuron*, 33(5), 677–688. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)00604-9](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00604-9)
- Butterfield, D. A., & Lauderback, C. M. (2002). Lipid peroxidation and protein oxidation in Alzheimer's disease brain: potential causes and consequences involving amyloid beta-peptide-associated free radical oxidative stress. *Free radical biology & medicine*, 32(11), 1050–1060. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(02\)00794-3](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(02)00794-3)

- Butterfield, D. A., & Pocernich, C. B. (2003). The glutamatergic system and Alzheimer's disease: therapeutic implications. *CNS drugs*, *17*(9), 641–652. <https://doi.org/10.2165/00023210-200317090-00004>
- Butterfield, D. A., & Boyd-Kimball, D. (2019). Redox proteomics and amyloid  $\beta$ -peptide: insights into Alzheimer disease. *Journal of neurochemistry*, *151*(4), 459–487. <https://doi.org/10.1111/jnc.14589>
- Cacace, R., Slegers, K., & Van Broeckhoven, C. (2016). Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, *12*(6), 733–748. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.01.012>
- Cai, Z., Hussain, M. D., & Yan, L. J. (2014). Microglia, neuroinflammation, and beta-amyloid protein in Alzheimer's disease. *The International journal of neuroscience*, *124*(5), 307–321. <https://doi.org/10.3109/00207454.2013.833510>
- Cárdenas, A. M., Ardiles, A. O., Barraza, N., Baéz-Matus, X., & Caviedes, P. (2012). Role of tau protein in neuronal damage in Alzheimer's disease and Down syndrome. *Archives of medical research*, *43*(8), 645–654. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.10.012>
- Cataldo, A. M., Petanceska, S., Terio, N. B., Peterhoff, C. M., Durham, R., Mercken, M., Mehta, P. D., Buxbaum, J., Haroutunian, V., & Nixon, R. A. (2004). Abeta localization in abnormal endosomes: association with earliest Abeta elevations in AD and Down syndrome. *Neurobiology of aging*, *25*(10), 1263–1272. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2004.02.027>
- Celsi, F., Svedberg, M., Unger, C., Cotman, C. W., Carrì, M. T., Ottersen, O. P., Nordberg, A., & Torp, R. (2007). Beta-amyloid causes downregulation of calcineurin in neurons through induction of oxidative stress. *Neurobiology of disease*, *26*(2), 342–352. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2006.12.022>
- Chen, G. F., Xu, T. H., Yan, Y., Zhou, Y. R., Jiang, Y., Melcher, K., & Xu, H. E. (2017). Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta pharmacologica Sinica*, *38*(9), 1205–1235. <https://doi.org/10.1038/aps.2017.28>
- Crespo-Santiago, D., & Fernández-Viadero, C. (2011). Bases biomoleculares del envejecimiento neurocognitivo. *Psicogeriatría*, 9-17.
- Deb, S., Braganza, J., Norton, N., Williams, H., Kehoe, P. G., Williams, J., & Owen, M. J. (2000). APOE epsilon 4 influences the manifestation of Alzheimer's disease in adults with Down's syndrome. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, *176*, 468–472. <https://doi.org/10.1192/bjp.176.5.468>
- Di Carlo, M., Giacomazza, D., Picone, P., Nuzzo, D., & San Biagio, P. L. (2012). Are oxidative stress and mitochondrial dysfunction the key players in the

neurodegenerative diseases?. *Free radical research*, 46(11), 1327–1338. <https://doi.org/10.3109/10715762.2012.714466>

- Di Domenico, F., Pupo, G., Mancuso, C., Barone, E., Paolini, F., Arena, A., Blarzino, C., Schmitt, F. A., Head, E., Butterfield, D. A., & Perluigi, M. (2015). Bach1 overexpression in Down syndrome correlates with the alteration of the HO-1/BVR-a system: insights for transition to Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 44(4), 1107–1120. <https://doi.org/10.3233/JAD-141254>
- Di Domenico, F., Barone, E., Perluigi, M., & Butterfield, D. A. (2017). The Triangle of Death in Alzheimer's Disease Brain: The Aberrant Cross-Talk Among Energy Metabolism, Mammalian Target of Rapamycin Signaling, and Protein Homeostasis Revealed by Redox Proteomics. *Antioxidants & redox signaling*, 26(8), 364–387. <https://doi.org/10.1089/ars.2016.6759>
- Di Domenico, F., Tramutola, A., & Butterfield, D. A. (2017). Role of 4-hydroxy-2-nonenal (HNE) in the pathogenesis of alzheimer disease and other selected age-related neurodegenerative disorders. *Free radical biology & medicine*, 111, 253–261. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.10.490>
- Di Domenico, F., Tramutola, A., Barone, E., Lanzillotta, C., Defever, O., Arena, A., Zuliani, I., Foppoli, C., Iavarone, F., Vincenzoni, F., Castagnola, M., Butterfield, D. A., & Perluigi, M. (2019). Restoration of aberrant mTOR signaling by intranasal rapamycin reduces oxidative damage: Focus on HNE-modified proteins in a mouse model of down syndrome. *Redox biology*, 23, 101162. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101162>
- Díaz-Cuéllar, S, Yokoyama-Rebollar, E, & Del Castillo-Ruiz, V. (2016). Genómica del síndrome de Down. *Acta pediátrica de México*, 37(5), 289-296. [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0186-23912016000500289&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-23912016000500289&lng=es&tlng=es).
- Du, Y., Chen, L., Jiao, Y., & Cheng, Y. (2019). Cerebrospinal fluid and blood A $\beta$  levels in Down syndrome patients with and without dementia: a meta-analysis study. *Aging*, 11(24), 12202–12212. <https://doi.org/10.18632/aging.102560>
- Emanuel, I., Sever, L. E., Milham, S., & Thuline, H. (1994). Increased risk of Alzheimer's disease in mothers of adults with Down's syndrome. *Lancet (London, England)*, 344(8929), 1094.
- Esposito, G., De Filippis, D., Cirillo, C., Sarnelli, G., Cuomo, R., & Iuvone, T. (2006). The astroglial-derived S100beta protein stimulates the expression of nitric oxide synthase in rodent macrophages through p38 MAP kinase activation. *Life sciences*, 78(23), 2707–2715. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.10.023>
- Esposito, L. A., Melov, S., Panov, A., Cottrell, B. A., & Wallace, D. C. (1999). Mitochondrial disease in mouse results in increased oxidative stress. *Proceedings of the*

*National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(9), 4820–4825.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.96.9.4820>

Fakhoury M. (2018). Microglia and Astrocytes in Alzheimer's Disease: Implications for Therapy. *Current neuropharmacology*, 16(5), 508–518.  
<https://doi.org/10.2174/1570159X15666170720095240>

Franceschi, C., Garagnani, P., Gensous, N., Bacalini, M. G., Conte, M., & Salvioli, S. (2019). Accelerated bio-cognitive aging in Down syndrome: State of the art and possible deceleration strategies. *Aging cell*, 18(3), e12903.  
<https://doi.org/10.1111/accel.12903>

Fukai, T., & Ushio-Fukai, M. (2011). Superoxide dismutases: role in redox signaling, vascular function, and diseases. *Antioxidants & redox signaling*, 15(6), 1583–1606. <https://doi.org/10.1089/ars.2011.3999>

García-Cerro, S., Rueda, N., Vidal, V., Lantigua, S., & Martínez-Cué, C. (2017). Normalizing the gene dosage of Dyrk1A in a mouse model of Down syndrome rescues several Alzheimer's disease phenotypes. *Neurobiology of disease*, 106, 76–88.  
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.06.010>

Griffin, W. S., & Mrak, R. E. (2002). Interleukin-1 in the genesis and progression of and risk for development of neuronal degeneration in Alzheimer's disease. *Journal of leukocyte biology*, 72(2), 233–238

Gomez, W., Morales, R., Maracaja-Coutinho, V., Parra, V., & Nassif, M. (2020). Down syndrome and Alzheimer's disease: common molecular traits beyond the amyloid precursor protein. *Aging*, 12(1), 1011–1033.  
<https://doi.org/10.18632/aging.102677>

Guan, Z. Z., Miao, H., Tian, J. Y., Unger, C., Nordberg, A., & Zhang, X. (2001). Suppressed expression of nicotinic acetylcholine receptors by nanomolar beta-amyloid peptides in PC12 cells. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 108(12), 1417–1433. <https://doi.org/10.1007/s007020100017>

de Haan, J. B., Cristiano, F., Iannello, R. C., & Kola, I. (1995). Cu/Zn-superoxide dismutase and glutathione peroxidase during aging. *Biochemistry and molecular biology international*, 35(6), 1281–1297.

Hall B. (1966). Mongolism in newborn infants. An examination of the criteria for recognition and some speculations on the pathogenic activity of the chromosomal abnormality. *Clinical pediatrics*, 5(1), 4–12.  
<https://doi.org/10.1177/000992286600500102>

Halliday, G., Robinson, S. R., Shepherd, C., & Kril, J. (2000). Alzheimer's disease and inflammation: a review of cellular and therapeutic mechanisms. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, 27(1-2), 1–8.  
<https://doi.org/10.1046/j.1440-1681.2000.03200.x>

- Hampel, H., Mesulam, M. M., Cuello, A. C., Khachaturian, A. S., Vergallo, A., Farlow, M. R., Snyder, P. J., Giacobini, E., & Khachaturian, Z. S. (2019). Revisiting the Cholinergic Hypothesis in Alzheimer's Disease: Emerging Evidence from Translational and Clinical Research. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*, 6(1), 2–15. <https://doi.org/10.14283/jpad.2018.43>
- Head, E., & Lott, I. T. (2004). Down syndrome and beta-amyloid deposition. *Current opinion in neurology*, 17(2), 95–100. <https://doi.org/10.1097/00019052-200404000-00003>
- Head, E., Helman, A. M., Powell, D., & Schmitt, F. A. (2018). Down syndrome, beta-amyloid and neuroimaging. *Free radical biology & medicine*, 114, 102–109. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.09.013>
- Head, E., Lott, I. T., Wilcock, D. M., & Lemere, C. A. (2016). Aging in Down Syndrome and the Development of Alzheimer's Disease Neuropathology. *Current Alzheimer research*, 13(1), 18–29. <https://doi.org/10.2174/1567205012666151020114607>
- Head, E., Silverman, W., Patterson, D., & Lott, I. T. (2012). Aging and down syndrome. *Current gerontology and geriatrics research*, 2012, 412536. <https://doi.org/10.1155/2012/412536>
- Hithersay, R., Hamburg, S., Knight, B., & Strydom, A. (2017). Cognitive decline and dementia in Down syndrome. *Current opinion in psychiatry*, 30(2), 102–107. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000307>
- Hohmann, T., & Deghani, F. (2019). The Cytoskeleton-A Complex Interacting Meshwork. *Cells*, 8(4), 362. <https://doi.org/10.3390/cells8040362>
- Hu, M., Waring, J. F., Gopalakrishnan, M., & Li, J. (2008). Role of GSK-3beta activation and alpha7 nAChRs in Abeta(1-42)-induced tau phosphorylation in PC12 cells. *Journal of neurochemistry*, 106(3), 1371–1377. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05483.x>
- Hyman, B. T., West, H. L., Rebeck, G. W., Lai, F., & Mann, D. M. (1995). Neuropathological changes in Down's syndrome hippocampal formation. Effect of age and apolipoprotein E genotype. *Archives of neurology*, 52(4), 373–378. <https://doi.org/10.1001/archneur.1995.00540280059019>
- Iqbal, K., Liu, F., Gong, C. X., Alonso, A., & Grundke-Iqbal, I. (2009). Mechanisms of tau-induced neurodegeneration. *Acta neuropathologica*, 118(1), 53–69. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0486-3>
- Isaev, N. K., Stelmashook, E. V., & Genrikhs, E. E. (2019). Neurogenesis and brain aging. *Reviews in the Neurosciences*, 30(6), 573–580. <https://doi-org.unican.idm.oclc.org/10.1515/revneuro-2018-0084>
- Ishihara, K., Kawashita, E., Shimizu, R., Nagasawa, K., Yasui, H., Sago, H., Yamakawa, K., & Akiba, S. (2019). Copper accumulation in the brain causes the elevation of

- oxidative stress and less anxious behavior in Ts1Cje mice, a model of Down syndrome. *Free radical biology & medicine*, 134, 248–259. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.015>
- Kaur, D., Sharma, V., & Deshmukh, R. (2019). Activation of microglia and astrocytes: a roadway to neuroinflammation and Alzheimer's disease. *Inflammopharmacology*, 27(4), 663–677. <https://doi.org/10.1007/s10787-019-00580-x>
- Kim, N., & Lee, H. J. (2020). Target Enzymes Considered for the Treatment of Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. *BioMed research international*, 2020, 2010728. <https://doi.org/10.1155/2020/2010728>
- Kimura, R., Kamino, K., Yamamoto, M., Nuripa, A., Kida, T., Kazui, H., Hashimoto, R., Tanaka, T., Kudo, T., Yamagata, H., Tabara, Y., Miki, T., Akatsu, H., Kosaka, K., Funakoshi, E., Nishitomi, K., Sakaguchi, G., Kato, A., Hattori, H., Uema, T., ... Takeda, M. (2007). The DYRK1A gene, encoded in chromosome 21 Down syndrome critical region, bridges between beta-amyloid production and tau phosphorylation in Alzheimer disease. *Human molecular genetics*, 16(1), 15–23. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddl437>
- Koehl, L., Harp, J., Van Pelt, K. L., Head, E., & Schmitt, F. A. (2020). Longitudinal assessment of dementia measures in Down syndrome. *Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)*, 12(1), e12075. <https://doi.org/10.1002/dad2.12075>
- Laferla, F. M. (2006). Amyloid- $\beta$  and tau in Alzheimer's disease. *Nature*. [Póster]
- Lim, S., Hwang, S., Yu, J. H., Lim, J. W., & Kim, H. (2017). Lycopene inhibits regulator of calcineurin 1-mediated apoptosis by reducing oxidative stress and down-regulating Nucling in neuronal cells. *Molecular nutrition & food research*, 61(5), 10.1002/mnfr.201600530. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201600530>
- Lombardo, S., & Maskos, U. (2015). Role of the nicotinic acetylcholine receptor in Alzheimer's disease pathology and treatment. *Neuropharmacology*, 96(Pt B), 255–262. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.11.018>
- Long, J. M., & Holtzman, D. M. (2019). Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. *Cell*, 179(2), 312–339. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.09.001>
- Malea Fernández, I., García Ramos, R., Corbí Caro, P., Alemany Peñarrubia, C., Fernández O'Donnell, C., & Castellón Pomares, M. L. (2012). Neurología y síndrome de Down. Desarrollo y atención temprana. *Revista Española de Pediatría*, 68(6): 409-414.
- Malt, E. A., Dahl, R. C., Haugsand, T. M., Ulvestad, I. H., Emilsen, N. M., Hansen, B., Cardenas, Y. E., Skøld, R. O., Thorsen, A. T., & Davidsen, E. M. (2013). Health and disease in adults with Down syndrome. *Tidsskrift for den Norske laegeforening* :

*tidsskrift for praktisk medicin, ny række*, 133(3), 290–294.  
<https://doi.org/10.4045/tidsskr.12.0390>

- Martin, L., Latypova, X., Wilson, C. M., Magnaudeix, A., Perrin, M. L., Yardin, C., & Terro, F. (2013). Tau protein kinases: involvement in Alzheimer's disease. *Ageing research reviews*, 12(1), 289–309. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.06.003>
- Martin, S. B., Dowling, A. L., Lianekhammy, J., Lott, I. T., Doran, E., Murphy, M. P., Beckett, T. L., Schmitt, F. A., & Head, E. (2014). Synaptophysin and synaptojanin-1 in Down syndrome are differentially affected by Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 42(3), 767–775. <https://doi.org/10.3233/JAD-140795>
- Martínez de Lagrán, M., Bortolozzi, A., Gispert, J., Millán, O., Artigas, F., Fillat, C., & del Mar Dierssen, M. (2008). Ageing in Down Syndrome: DYRK1A As a Candidate Gene for Cognitive Decline. *International Medical Review on Down Syndrome*, 12(3), 34–40. doi:10.1016/s2171-9748(08)70039-4
- Martínez-Cué, C., & Rueda, N. (2020). Cellular Senescence in Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in cellular neuroscience*, 14, 16. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00016>
- Martínez-Cué, C., & Rueda, N. (2020). Signalling Pathways Implicated in Alzheimer's Disease Neurodegeneration in Individuals with and without Down Syndrome. *International journal of molecular sciences*, 21(18), 6906. <https://doi.org/10.3390/ijms21186906>
- Miners, J. S., Morris, S., Love, S., & Kehoe, P. G. (2011). Accumulation of insoluble amyloid- $\beta$  in down's syndrome is associated with increased BACE-1 and neprilysin activities. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 23(1), 101–108. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-101395>
- Morice, E., Andrae, L. C., Cooke, S. F., Vanes, L., Fisher, E. M. C., Tybulewicz, V. L. J., & Bliss, T. V. P. (2008). Preservation of long-term memory and synaptic plasticity despite short-term impairments in the Tc1 mouse model of Down syndrome. *Learning & Memory*, 15(7), 492–500. <https://doi.org/10.1101/lm.969608>
- Newcombe, E. A., Camats-Perna, J., Silva, M. L., Valmas, N., Huat, T. J., & Medeiros, R. (2018). Inflammation: the link between comorbidities, genetics, and Alzheimer's disease. *Journal of neuroinflammation*, 15(1), 276. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1313-3>
- Nižetić, D., & Groet, J. (2012). Tumorigenesis in Down's syndrome: big lessons from a small chromosome. *Nature reviews. Cancer*, 12(10), 721–732. <https://doi.org/10.1038/nrc3355>
- Parisotto, E. B., Giaretta, A. G., Zamoner, A., Moreira, E. A., Fröde, T. S., Pedrosa, R. C., & Filho, D. W. (2015). Persistence of the benefit of an antioxidant therapy in children and teenagers with Down syndrome. *Research in developmental disabilities*, 45-46, 14–20. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2015.07.010>

- Peiris, H., & Keating, D. J. (2018). The neuronal and endocrine roles of RCAN1 in health and disease. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, 45(4), 377–383. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12884>
- Perluigi, M., & Butterfield, D. A. (2012). Oxidative Stress and Down Syndrome: A Route toward Alzheimer-Like Dementia. *Current gerontology and geriatrics research*, 2012, 724904. <https://doi.org/10.1155/2012/724904>
- Perluigi, M., di Domenico, F., Fiorini, A., Cocciolo, A., Giorgi, A., Foppoli, C., Butterfield, D. A., Giorlandino, M., Giorlandino, C., Schininà, M. E., & Coccia, R. (2011). Oxidative stress occurs early in Down syndrome pregnancy: A redox proteomics analysis of amniotic fluid. *Proteomics. Clinical applications*, 5(3-4), 167–178. <https://doi.org/10.1002/prca.201000121>
- Pisoschi, A. M., & Pop, A. (2015). The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European journal of medicinal chemistry*, 97, 55–74. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.040>
- Puente-Bedia, A., Berciano, M. T., Tapia, O., Martínez-Cué, C., Lafarga, M., & Rueda, N. (2021). Nuclear Reorganization in Hippocampal Granule Cell Neurons from a Mouse Model of Down Syndrome: Changes in Chromatin Configuration, Nucleoli and Cajal Bodies. *International journal of molecular sciences*, 22(3), 1259. <https://doi.org/10.3390/ijms22031259>
- Pujol, J., Fenoll, R., Ribas-Vidal, N., Martínez-Vilavella, G., Blanco-Hinojo, L., García-Alba, J., Deus, J., Novell, R., & Esteba-Castillo, S. (2018). A longitudinal study of brain anatomy changes preceding dementia in Down syndrome. *NeuroImage. Clinical*, 18, 160–166. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.01.024>
- Roe, C. M., Xiong, C., Miller, J. P., & Morris, J. C. (2007). Education and Alzheimer disease without dementia: support for the cognitive reserve hypothesis. *Neurology*, 68(3), 223–228. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000251303.50459.8a>
- Rohn, T. T., McCarty, K. L., Love, J. E., & Head, E. (2014). Is Apolipoprotein E4 an Important Risk Factor for Dementia in Persons with Down Syndrome?. *Journal of Parkinson's disease and Alzheimer's disease*, 1(1), 7. <https://doi.org/10.13188/2376-922x.1000004>
- Royston, M. C., McKenzie, J. E., Gentleman, S. M., Sheng, J. G., Mann, D. M., Griffin, W. S., & Mrazek, R. E. (1999). Overexpression of s100beta in Down's syndrome: correlation with patient age and with beta-amyloid deposition. *Neuropathology and applied neurobiology*, 25(5), 387–393. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2990.1999.00196.x>
- Rueda Revilla, N., & Martínez-Cué, C. (2020). Antioxidants in Down Syndrome: From Preclinical Studies to Clinical Trials. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 9(8), 692. <https://doi.org/10.3390/antiox9080692>

- Rueda, N., Vidal, V., García-Cerro, S., Narcís, J. O., Llorens-Martín, M., Corrales, A., Lantigua, S., Iglesias, M., Merino, J., Merino, R., & Martínez-Cué, C. (2018). Anti-IL17 treatment ameliorates Down syndrome phenotypes in mice. *Brain, behavior, and immunity*, *73*, 235–251. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.05.008>
- Sarlus, H., & Heneka, M. T. (2017). Microglia in Alzheimer's disease. *The Journal of clinical investigation*, *127*(9), 3240–3249. <https://doi.org/10.1172/JCI90606>
- Schliebs, R., & Arendt, T. (2011). The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. *Behavioural brain research*, *221*(2), 555–563. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.11.058>
- Schupf, N., & Sergievsky, G. H. (2002). Genetic and host factors for dementia in Down's syndrome. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, *180*, 405–410. <https://doi.org/10.1192/bjp.180.5.405>
- Soria Lopez, J. A., González, H. M., & Léger, G. C. (2019). Alzheimer's disease. *Handbook of clinical neurology*, *167*, 231–255. <https://doi-org.unican.idm.oclc.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3>
- Stagni, F., Giacomini, A., Emili, M., Guidi, S., & Bartesaghi, R. (2018). Neurogenesis impairment: An early developmental defect in Down syndrome. *Free radical biology & medicine*, *114*, 15–32. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.07.026>
- Stanciu, G. D., Luca, A., Rusu, R. N., Bild, V., Beschea Chiriac, S. I., Solcan, C., Bild, W., & Ababei, D. C. (2019). Alzheimer's Disease Pharmacotherapy in Relation to Cholinergic System Involvement. *Biomolecules*, *10*(1), 40. <https://doi.org/10.3390/biom10010040>
- Vicencio, J. M., Galluzzi, L., Tajeddine, N., Ortiz, C., Criollo, A., Tasdemir, E., Morselli, E., Ben Younes, A., Maiuri, M. C., Lavandro, S., & Kroemer, G. (2008). Senescence, apoptosis or autophagy? When a damaged cell must decide its path--a mini-review. *Gerontology*, *54*(2), 92–99. <https://doi.org/10.1159/000129697>
- Webers, A., Heneka, M. T., & Gleeson, P. A. (2020). The role of innate immune responses and neuroinflammation in amyloid accumulation and progression of Alzheimer's disease. *Immunology and cell biology*, *98*(1), 28–41. <https://doi.org/10.1111/imcb.12301>
- Wiseman, F. K., Pulford, L. J., Barkus, C., Liao, F., Portelius, E., Webb, R., Chávez-Gutiérrez, L., Cleverley, K., Noy, S., Sheppard, O., Collins, T., Powell, C., Sarell, C. J., Rickman, M., Choong, X., Tosh, J. L., Siganporia, C., Whittaker, H. T., Stewart, F., Szaruga, M., ... LonDownS Consortium (2018). Trisomy of human chromosome 21 enhances amyloid- $\beta$  deposition independently of an extra copy of APP. *Brain : a journal of neurology*, *141*(8), 2457–2474. <https://doi.org/10.1093/brain/awy159>

- Zana, M., Janka, Z., & Kálmán, J. (2007). Oxidative stress: a bridge between Down's syndrome and Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 28(5), 648–676. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.03.008>
- Zhao, Q., Lee, J. H., Pang, D., Temkin, A., Park, N., Janicki, S. C., Zigman, W. B., Silverman, W., Tycko, B., & Schupf, N. (2011). Estrogen receptor-Beta variants are associated with increased risk of Alzheimer's disease in women with down syndrome. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 32(4), 241–249. <https://doi.org/10.1159/000334522>
- Zigman, W. B., Devenny, D. A., Krinsky-McHale, S. J., Jenkins, E. C., Urv, T. K., Wegiel, J., Schupf, N., & Silverman, W. (2008). Alzheimer's Disease in Adults with Down Syndrome. *International review of research in mental retardation*, 36, 103–145. [https://doi.org/10.1016/S0074-7750\(08\)00004-9](https://doi.org/10.1016/S0074-7750(08)00004-9)
- Zilka, N., Ferencik, M., & Hulin, I. (2006). Neuroinflammation in Alzheimer's disease: protector or promoter?. *Bratislavske lekarske listy*, 107(9-10), 374–383.