

# SÍNDROME DE DOWN COMO FATOR DE RISCO GENÉTICO PARA A DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DOS MECANISMOS MOLECULARES

*DOWN SYNDROME AS A RISK FATOR FOR ALZHEIMER'S DISEASE: AN INTEGRATIVE REVIEW OF MOLECULAR MECHANISMS*

**Thiago José Monteiro Borges da Silva Valente<sup>1</sup>, João Marcos da Silva Dantas<sup>1</sup>, Helder Elísio Evangelista Vieira<sup>1</sup>, Albert Eduardo Silva Martins<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Discente de Medicina da Faculdade de Medicina de Olinda – FMO; <sup>2</sup> Docente da Faculdade de Medicina de Olinda - FMO.

Recebido: 21.agosto.2022 | Aprovado: 19.outubro.2022

---

## RESUMO

**Objetivos:** Explicar os motivos da Síndrome de Down ser considerada um fator de risco para a Doença de Alzheimer, por meio da descrição dos marcadores genéticos envolvidos nessa relação.

**Metodologia:** Foram feitas buscas na Biblioteca Virtual em Saúde e na PubMed, com uso destes descritores, em inglês e português: “Síndrome de Down”, “Trissomia do 21”, “Doença de Alzheimer”, “Demência”, “Mongolismo”, “Envelhecimento”, “Demência por Alzheimer”, “Fatores de risco” e “Genética”. Foram recuperados 45 artigos, resultando, após o refinamento, em 15 selecionados, todos referentes à PubMed.

**Resultados:** O aumento da expectativa de vida das pessoas com Síndrome de Down trouxe um maior risco para a Doença de Alzheimer. Tal evolução juntou-se aos fatores de risco genéticos advindos da trissomia, em especial da sua forma total, sendo os principais as cópias extras de genes, a exemplo do gene da proteína precursora  $\beta$ -amiloide (APP), aumentando ainda mais o risco para o desenvolvimento dessa doença, por desencadear eventos como o excesso do peptídeo  $\beta$ -amiloide.

**Conclusão:** A trissomia do cromossomo 21 e os seus efeitos genéticos e moleculares são essenciais para o amplo surgimento da demência pela Doença de Alzheimer, comprovando-se a necessidade de mais estudos que elucidem a relação genética entre essa patologia e a Síndrome de Down.

**Palavras-chave:** Síndrome de Down, Doença de Alzheimer, Fatores de risco, Genes.

---

## ABSTRACT

**Objectives:** To explain the reasons why Down Syndrome is considered a risk factor for Alzheimer's Disease, through the description of the genetic markers involved in this relationship.

**Methodology:** The Virtual Healthy Library and PubMed were searched using these descriptors in English and Portuguese: “Down Syndrome”, “Trisomy 21”, “Alzheimer's Disease”, “Dementia”, “Mongolism”, “Aging”, “Alzheimer's Dementia”, “Risk Factors” and “Genetics”. 45 articles were retrieved, resulting, after refinement, in 15 selected articles, all referring to PubMed.

**Results:** The increase in life expectancy of people with Down Syndrome brought a greater risk for Alzheimer's Disease. This Evolution was added to the genetic risk factors arising from trisomy, especially its total form, the main ones being the extra copies of genes, such as the  $\beta$ -amyloid precursor protein (APP) gene, further increasing the risk for the development of this disease, by triggering events such as excess  $\beta$ -amyloid peptide.



**Conclusion:** Chromosome 21 trisomy and its genetic and molecular effects are essential for the widespread emergence of Alzheimer's Disease dementia, proving the need for further studies to elucidate the genetic relationship between this pathology and Down Syndrome.

**Keywords;** Down Syndrome, Alzheimer's Disease, Risk Factors, Genes.

### INTRODUÇÃO

A Síndrome de Down (SD) é o exemplo mais frequente de deficiência intelectual, afetando de 5 a 8 milhões de pessoas em todo o mundo<sup>1</sup>. Com o avanço dos cuidados multiprofissionais referentes a essa condição genética, a expectativa de vida dessas pessoas vem crescendo e, conseqüentemente, um maior risco para a demência pela Doença de Alzheimer (DA), cuja prevalência é de 80% para indivíduos maiores de 65 anos e que possuem SD<sup>2</sup>.

Deste modo, a SD é tida como principal fator de risco genético para o início precoce da DA, sendo esta última a maior causa de demência, caracterizada, inicialmente, pela perda da memória de curto prazo e, com o tempo, de outras habilidades cognitivas, uma vez que ocorre a perda da atividade neuronal responsável por esses atributos<sup>3</sup>.

Dentre as origens genéticas da presença de um cromossomo 21 extra, de acordo com a Diretriz de Atenção às Pessoas com Síndrome de Down de 2013<sup>4</sup>, são citadas a trissomia simples em 95% dos casos, translocações robertsonianas em 3 a 4% e o mosaïcismo em 1 a 2%, sendo essa variedade etiológica responsável pelas diversas apresentações fenotípicas dessa condição genética. Entretanto, apesar dessa variação fenotípica, a principal causa de óbito nesse grupo populacional é a DA em conjunto com as suas complicações<sup>5</sup> visto que a sua neuropatologia é consequência da ativação de

vários genes localizados no cromossomo 21, o qual está triplicado na SD. Como exemplo, é possível citar o gene da *proteína precursora β-amiloide* (APP), que, quando produzida em excesso, é clivada no peptídeo β-amiloide (Aβ), que se acumula, formando placas amiloides, as principais responsáveis pela patogênese da DA<sup>6</sup>. Entretanto, vários outros genes, além do APP, também atuam no surgimento dessa doença<sup>7</sup>, como o *superóxido dismutase tipo 1* (SOD1) e o da *tirosina de especificidade dupla fosforilada e quinase tipo 1* (DYRK1A)<sup>8</sup>. Prova dessa relação entre a DA e a SD, é que a neuropatologia da DA foi descrita em todos os adultos com SD por volta dos 40 anos<sup>5</sup>.

Por causa dessas semelhanças fisiológicas entre a SD e a DA, a primeira é considerada o principal fator de risco genético para a DA. Conseqüentemente, com o avançar da idade em adultos com a trissomia, em especial entre 60-69 anos, o número de diagnósticos da DA nesse grupo passa a ser ainda maior, sendo estimados 54,5% dos casos nesse intervalo<sup>9</sup>. A partir dessa prevalência, nota-se a grande relação genética entre essas duas doenças, o que traz consigo a necessidade de mais estudos a cerca das semelhanças entre elas. Logo, o objetivo dessa revisão é explicar os motivos da SD ser considerada um fator de risco para o desenvolvimento da DA e o porquê de serem necessários mais dados que comprovem esses aspectos moleculares em comum.

## METODOLOGIA

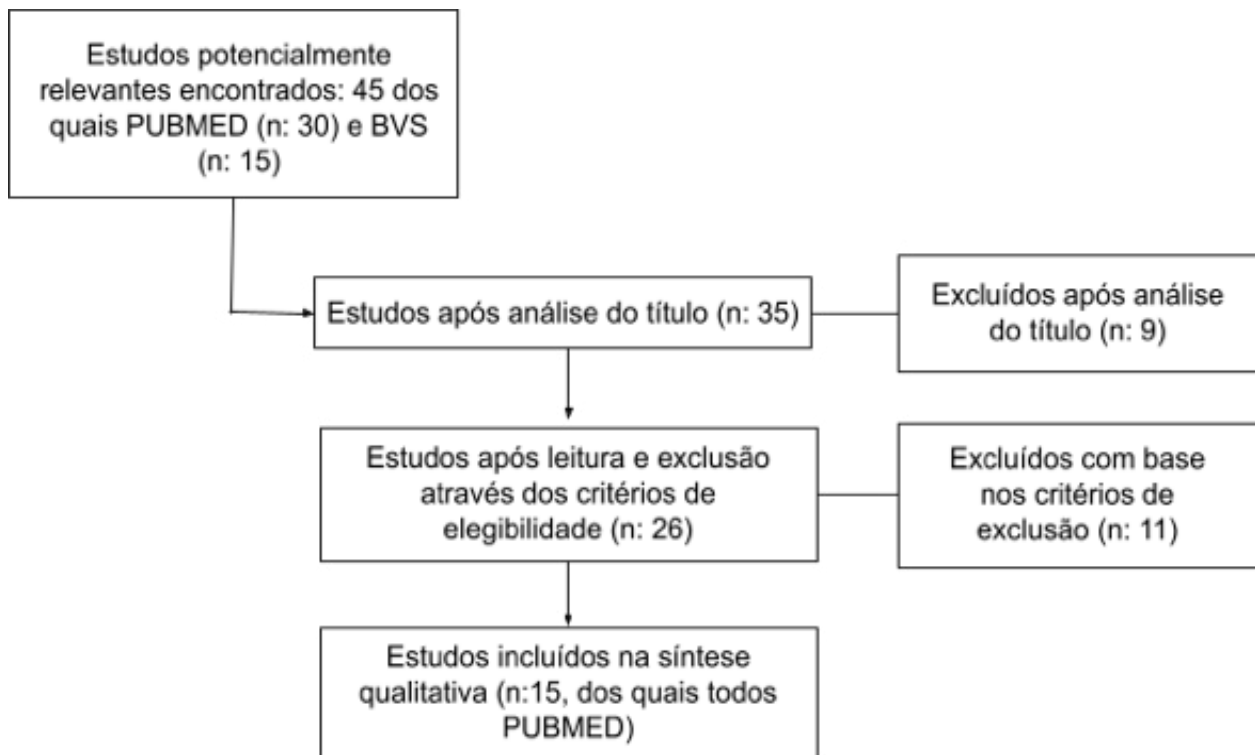


FIGURA 1: Fluxograma de seleção do estudo de revisão integrativa

Fonte: Autores

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, produzida a partir de um compilado de fontes primárias, utilizando os bancos de dados: Biblioteca Virtual em Saúde e PubMed. Foram utilizados, para as buscas, os seguintes descritores e suas respectivas variações nas línguas portuguesa e inglesa: “Síndrome de Down”, “Trissomia do 21”, “Doença de Alzheimer”, “Demência”, “Mongolismo”, “Envelhecimento”, “Demência por Alzheimer”, “Fatores de riscos” e “Genética”.

Objetivando a filtragem dos artigos, foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: (a) artigos em inglês e português; (b) área temática central: Síndrome de Down e Doença de

Alzheimer; (c) genes afetados na trissomia do cromossomo 21 e relacionados com a Doença de Alzheimer; e (d) dados epidemiológicos sobre a demência em indivíduos com Síndrome de Down. Além desses, foram utilizados os seguintes critérios de exclusão: (1) não atende aos critérios de inclusão (a/b); (2) ausência de informações referentes aos aspectos genéticos da Síndrome de Down e sua influência na Doença de Alzheimer; (3) ausência de marcadores fisiopatológicos da Doença de Alzheimer; e (4) artigos publicados a mais de 9 anos. Após a busca, foram recuperados 45 artigos e, com o seu refinamento, 15 artigos foram filtrados, sendo todos do PubMed.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 1. Tabela integrativa com os artigos resultantes do refinamento da busca

SÍNDROME DE DOWN COMO FATOR DE RISCO GENÉTICO PARA A DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DOS MECANISMOS MOLECULARES					
Nº	Título	Autor/Ano	Objetivo	Resultados	Conclusão
01.	<p>“Down’s Syndrome, neuroinflammation, and Alzheimer neuro-pathogenesis”</p> <p>“Síndrome de Down, neuroinflamação e neuropatogênese da Alzheimer”</p>	<p>WILCOCK D., GRIFFIN W., 2013.</p>	<p>Explicar as respostas neuroinflamatórias encontradas no desenvolvimento fetal de cérebros com Síndrome de Down e sua relação com a precoce neuropatogênese da Doença de Alzheimer.</p>	<p>O principal fator genético da SD para a DA é a proteína APP, precursora dos corpos β-amiloide, presentes nas placas Aβ, e cujo gene é localizado no cromossomo 21. Além disso, ocorre uma dramática proliferação das células da glia, resultando na superexpressão de um produto do cromossomo 2, a IL-1 (interleucina-1, e do cromossomo 21, a S100B. Isso traz ainda mais informações que fortalecem a ideia de que a precoce neuropatogênese da DA em pessoas com SD seja comandada por citocinas.</p>	<p>Muitos genes regulam positivamente as respostas imunes das células da micróglia, enquanto outros favorecem a superexpressão de proteínas pró-inflamatórias.</p>
02.	<p>“Down Syndrome and Alzheimer’s Disease: common pathways, common goals”</p> <p>“Síndrome de Down e Doença de Alzheimer: caminhos comuns e objetivos comuns”</p>	<p>HARTLEY D., et al, 2015.</p>	<p>Explicar os mecanismos patogênicos comuns entre a SD e a DA, e as metas para diagnóstico e tratamento da DA em pessoas com SD.</p>	<p>Praticamente, todos os adultos vão ter a neuropatologia da DA por volta dos 40 anos, principalmente com relação ao depósito precoce da proteína Aβ em placas extracelulares e nas paredes dos vasos sanguíneos cerebrais. Posteriormente, acumulam-se emaranhados neurofibrilares, principalmente no hipocampo, córtex entorrinal e no neocórtex.</p>	<p>Os cuidados com as pessoas com Síndrome de Down vêm melhorando significativamente, junto com a expectativa de vida desse grupo. Entretanto, essa melhora também traz um maior risco de desenvolver Doença de Alzheimer, principalmente porque a maioria dos genes responsáveis por marcadores da patogênese dessa doença está localizada no cromossomo 21. Logo, indivíduos com SD precisam ser incorporados aos bancos da Doença de Alzheimer e ensaios clínicos desse grupo serão extremamente perspicazes.</p>

03.	<p>“A genetic cause of Alzheimer disease: mechanistic insights from Down Syndrome”</p> <p>“Uma causa genética da Doença de Alzheimer: mecanismos conhecidos da Síndrome de Down”</p>	<p>WISEMAN F., et al, 2015</p>	<p>Apresentar uma visão geral das características clínicas e patológicas da DA em pessoas com SD, comparando com outras formas de DA, para destacar mecanismos genéticos, patogênicos e protetores compartilhados e discutir futuras áreas de pesquisa.</p>	<p>A Síndrome de Down, na qual as pessoas carregam uma cópia extra do cromossomo 21, é associada a um grande risco de início precoce da Doença de Alzheimer, justificado, principalmente, pela presença de 3 cópias do gene APP que, ao ser clivado, em excesso, gera um acúmulo no cérebro da A<math>\beta</math>. Além disso, a distribuição e composição bioquímica das placas de A<math>\beta</math> e dos emaranhados neurofibrilares nas pessoas que possuem SD, EOAD ou LOAD são similares. Ademais, também existe uma rara forma de EOAD familiar, causada pelo Dup-APP, gerado por pequenas duplicações internas do cromossomo 21 que resultam em três cópias do gene APP. *</p>	<p>Muitas perguntas ainda precisam ser respondidas sobre a relação da Síndrome de Down com a Doença de Alzheimer, principalmente os mecanismos responsáveis pelo início tardio da demência em comparação com o Dup-APP, como as alterações no neurodesenvolvimento afetam a neurodegeneração e o(s) possível(is) gene(s) do cromossomo 21 que possa(m) proteger contra a demência.</p>
-----	--	--	---	---	--

<p>04.</p> <p>“Is Apolipoprotein E4 an Important Risk Factor for Dementia in Persons with Down Syndrome?”</p> <p>“A apolipoproteína E4 é um importante fator de risco para demência em pessoas com síndrome de Down?”</p>	<p>ROHN. T. T., et al., 2015.</p>	<p>Nesta revisão, tentamos avaliar a literatura para o potencial de risco e a frequência de APOE4 em pacientes com SD.</p>	<p>Três dos estudos chegaram à conclusão de que carregar o alelo APOE4 não conferiu risco aumentado para desenvolver demência com Doença de Alzheimer (DA) em pacientes com Síndrome de Down (SD). É notável que em um desses estudos a coorte incluiu pacientes com SD relativamente jovens, o que pode ter enviesado os resultados para um efeito nulo. Seis dos 10 estudos examinados mostraram um potencial de risco significativo para demência de DA ou um aumento na mortalidade em Pacientes com SD com APOE4. Além desses seis estudos que mostram um efeito significativo, o estudo de Deb et al. documentou uma tendência para um risco potencial para AD demência, mas os dados não foram estatisticamente significativos. Interessante, em dois dos estudos revisados, Deb et al. e Coppus et al. além de seus próprios dados, realizou uma meta-análise de todos os estudos semelhantes conhecidos que haviam sido relatados anteriormente na época. No estudo de Zigman et al. os autores descobriram que os indivíduos com SD sem demência que tinham pelo menos um alelo E4 foram aproximadamente 5 vezes mais probabilidade de morrer do que pessoas com um alelo E3. No estudo de Prasher et al. uma taxa de risco de 5,9 em indivíduos com SD não dementes foi calculado em indivíduos portadores de pelo menos um alelo E4 em comparação com uma razão de risco de 1,0 para a coorte E3/3. Juntos, esses estudos sugerem que abrigar o alelo APOE4 leva a uma mortalidade mais precoce na população com SD que é independente do risco de demência.</p>	<p>Em conclusão, a síndrome de Down (SD) é uma doença de etiologia complexa e, devido à triplicação do gene APP no cromossomo 21, é considerada um modelo para doença de Alzheimer (DA) precoce. Devido a isso, virtualmente todos os adultos com SD têm critérios neuropatológicos na quarta década consistentes com a DA, incluindo placas senis e, portanto, é mais provável que desenvolvam demência em comparação à população em geral. Devido às semelhanças entre esses dois transtornos, foi proposto que os fatores de risco para DA também podem aumentar o risco de demência na SD. Portar o alelo APOE4 representa o fator genético mais importante para a DA de início tardio com 65-80% de todos os pacientes com DA carregando pelo menos um alelo APOE4. No entanto, se o gene APOE4 carrega o mesmo potencial de risco para demência na SD, há resultados conflitantes. Concluímos que a preponderância dos dados sugere que a presença do alelo APOE4 aumenta o risco de demência em pacientes com SD, embora em menor grau do que foi encontrado na DA. Além disso, vários estudos apoiaram um aumento do risco de mortalidade para pacientes com SD portadores do alelo APOE4, independentemente do risco de demência.</p>
---	-----------------------------------	--	--	--

05.	<p>“Telomere Longitudinal Shortening as a Biomarker for Dementia Status of Adults With Down Syndrome”</p> <p>“O encurtamento longitudinal do telômero como um biomarcador para o status demencial de adultos com Síndrome de Down”</p>	<p>JENKINS E. C., et al. 2015</p>	<p>Para verificar se a progressão das perdas cognitivas e funcionais devido à doença de Alzheimer (DA) produziu este encurtamento de telômero observado, queremos examinar mudanças sequenciais no comprimento dos telômeros em cinco indivíduos com síndrome de Down (3F, 2M) durante a transição da DA pré-clínica a comprometimento cognitivo leve na síndrome de Down (N ¼ 4) ou demência (N ¼ 1).</p>	<p>Encurtamento consistente do comprimento dos telômeros foi observado ao longo do tempo. Outras comparações com nossos achados transversais anteriores indicaram que os comprimentos dos telômeros antes do declínio clínico foram semelhantes aos de outros adultos com síndrome de Down (SD) que não sofreram declínio clínico enquanto os comprimentos dos telômeros após a transição para MCI-DS ou demência no atual estudo foram comparáveis aos de outros adultos com SD que desenvolveram MCI-DS ou demência.</p>	<p>Se nossas descobertas continuarem a se manter, a tradução rápida na clínica prática será esperada para melhorar a precisão do diagnóstico para indivíduos com SD desenvolvendo DA, e isso contribuiria para aprimorar o planejamento para atender às necessidades de suporte. Para indivíduos com sintomas mimetizando demência, resultados negativos encorajariam uma busca pela verdadeira causa desses sintomas e um tratamento mais eficaz.</p>
-----	--	---	--	--	--

06.	<p>“Down Syndrome, increased risk of dementia and lipid disturbances”</p> <p>“Síndrome de Down, risco aumentado de demência e distúrbios lipídicos”</p>	<p>KLO-SOWSKA A., et al., 2017.</p>	<p>Enfatizar a importância de entender o desenvolvimento precoce da demência, bem como obesidade e distúrbios metabólicos em pessoas com SD, podendo, simultaneamente, levar à degeneração do tecido cerebral e problemas cerebrovasculares e têm um grande impacto na qualidade de vida desses indivíduos e dos seus familiares.</p>	<p>Mais de 70% das pessoas com SD que sobreviveram com mais de 55-60 demonstraram sinais precoces do desenvolvimento de demência, compatíveis com as da DA. Isso ocorre, principalmente, por causa dos diversos genes triplicados na trissomia completa ou parcial do cromossomo 21, como APP, SOD 1, CBS, DYRK1A e SYNJ 1. Esses genes influenciam na cascata de produção do peptídeo A<math>\beta</math>, marcador esse que se relaciona de forma negativa com o HDL, cuja ação, dentre várias, é suprimir a produção do peptídeo A<math>\beta</math>, reduzindo o colesterol celular, através da ativação do transporte reverso do colesterol, mediado pelos transportadores ABC. *</p>	<p>Existem muitos estudos que analisam os níveis de lipídeos e lipoproteínas nas pessoas com SD, mas não são suficientes os que relacionam esses marcadores com o comprometimento da memória, modelo esse que pode ser de grande utilidade para uma melhor compreensão do mecanismo patológico da demência.</p>
07.	<p>“Aging with Down Syndrome: the dual diagnosis: Alzheimer’s Disease and Down Syndrome”</p> <p>“Envelhecimento com Síndrome de Down: o diagnóstico duplo: Doença de Alzheimer e Síndrome de Down”</p>	<p>CIPRIANI G., et al., 2018.</p>	<p>Explorar o fenômeno da demência na Síndrome de Down.</p>	<p>Praticamente, todas as pessoas com SD e que possuíam entre 35 e 40 anos apresentaram alterações neuropatológicas características da DA. Entretanto, apenas uma pequena parte desse grupo possui um quadro clínico demencial, aproximadamente por volta dos 50 anos, e os primeiros sinais podem ser diferentes em comparação à população geral. *</p>	<p>Adultos com SD possuem um grande risco de desenvolver a DA, cujo curso da demência pode não ser igual ao do restante da população. Logo, ao se não reconhecer isso, pode ocorrer um atraso no diagnóstico e nas posteriores intervenções, não só com relação ao declínio cognitivo, mas também aos aspectos comportamentais e emocionais. Muitas tentativas foram feitas para padronizar a avaliação das pessoas com SD e DA, mas ainda não existe um padrão-ouro para o diagnóstico.</p>



08.	<p>“Association of dementia with mortality among adults with Down Syndrome older than 35 years”</p> <p>“Associação da demência com mortalidade entre adultos com Síndrome de Down com mais de 35 anos”</p>	<p>HITHER-SAY R., STARTIN C., STRYDOM A., 2019</p>	<p>Explorar a associação da demência pela DA com a mortalidade e examinar os fatores associados com a demência em adultos com Síndrome de Down.</p>	<p>Dos 211 participantes do estudo, 96 (45,5%) eram mulheres e 66 (31,3%) possuíam o diagnóstico clínico de demência. As taxas de mortalidade brutas para indivíduos com demência foram 5 vezes maiores do que para os que não possuem. Para esse último grupo, a epilepsia com início após os 36 anos foi associada com a mortalidade.*</p>	<p>A maioria dos adultos com SD, ao falecerem, sofre de demência, afetada por alguns fatores associados à demência que não vemos no grupo com SD, como o genótipo APOE. Esses achados mostram a tamanha necessidade de ensaios clínicos de tratamento para prevenir ou retardar a demência nas pessoas com SD.</p>
-----	--	--	---	--	--

09.	<p>“Dementia in Down Syndrome: unique insights for Alzheimer Disease research”</p> <p>“Demência na Síndrome de Down: conhecimentos únicos para as pesquisas da Doença de Alzheimer”</p>	LOTT I., HEAD E., 2019.	<p>Avaliar as semelhanças e diferenças entre as cascatas patológicas que sustentam a SD e a DA, fornecendo uma plataforma para a exploração comum dessas duas patologias.</p>	<p>Mutações somáticas pós-mitóticas que resultam em mosaicismos podem surgir e representar um fator de risco para DA tanto em indivíduos com SD e na população em geral, o que sugere uma área comum entre essas entidades que poderiam ser investigadas em pesquisas futuras. Alguns indivíduos desenvolvem DA como resultado da duplicação de uma pequena região do cromossomo 21 que inclui APP (dup-APP). Mecanismos patogênicos nesses indivíduos podem ser paralelos aqueles em indivíduos que têm DS com AD. Uma cópia adicional do APP está presente em ambos dup-APP e SD com DA, em contraste com condições em que outros genes como PSEN1 ou PSEN2 são mutados em que o processamento de APP é alterado independentemente da cópia do gene número. Dup-APP compartilha alguns traços comuns com DS, incluindo idade precoce de demência início (idade média de 52 anos para dup-APP), neuropatologia da DA e um aumento prevalência de angiopatia amiloide cerebral (AAC). As características fenotípicas do DS não parecem ocorrer em pessoas com dup-APP. Embora quase todas as pessoas com SD tenham DA neuropatologia, a variabilidade na prevalência de demência é mais acentuada na SD do que na dup-APP, enquanto CAA é menos prevalente em DS do que em dup-APP. Esses fenotípicos diferenças entre DS e dup-APP fornecem uma plataforma para entender melhor as funções que genes no cromossomo 21, exceto APP, podem ter na patogênese da DA.</p>	<p>A SD oferece uma oportunidade para monitorar eventos temporais e vias de mecanismos importantes para a DA ao longo da vida. As áreas de pesquisas de interesse incluem as semelhanças e diferenças nos marcadores moleculares da patogênese, alvos para intervenção terapêutica, estudos preditivos, a evolução de biomarcadores clínicos significativos, além do curso da proteína amiloide, ao longo da vida, nos cérebros de pessoas com SD e sua relação com o início da demência. Por causa disso, são necessários estudos sistemáticos de grande coorte no grupo das pessoas com SD.</p>
-----	---	-------------------------------	---	--	---

10.	<p>“Down syndrome, Alzheimer disease, and cerebral amyloid angiopathy: The complex triangle of brain amyloidosis.”</p> <p>“Síndrome de Down, Doença de Alzheimer e angiopatia amiloide cerebral: O complexo triângulo da amiloide cerebral.”</p>	<p>CARMO-NA-IRAGUI M., et al. 2019.</p>	<p>Este artigo analisa as evidências disponíveis sobre diferentes aspectos da doença cerebrovascular na síndrome de Down, com foco em angiopatia amiloide cerebral, e como os mecanismos fisiopatológicos envolvidos poderiam ser mais bem caracterizados por meio de biomarcadores.</p>	<p>A superexpressão do gene APP, presente no cromossomo 21, leva à produção e deposição excessiva do peptídeo A<math>\beta</math>, principal marcador que leva ao desenvolvimento da DA e que pode gerar também a neuropatologia da angiopatia cerebral amiloide. Os indivíduos com SD, invariavelmente, desenvolvem as características neuropatológicas da DA aos 40 anos de idade, além do maior risco de sofrerem um comprometimento cognitivo relacionado a essa patologia. A deposição progressiva do peptídeo A<math>\beta</math> dentro das paredes dos vasos sanguíneos leptomeningeos e corticais, concedendo-lhes uma particular fragilidade e tornando-os mais propensos a sangramento, definindo assim a angiopatia cerebral amiloide. *</p>	<p>Doença cerebrovascular em geral, e angiopatia amiloide cerebral (AAC) em particular, são comuns na Doença de Alzheimer (DA). DA e AAC são considerados parte do continuum de amiloideose cerebrovascular, e ambos estão próximos relação por causa da fisiopatologia relacionada à amiloide mecanismos para a síndrome de Down (SD). A SD oferece uma oportunidade única de estudar doença cerebrovascular em uma população com baixa frequência de fatores de risco vascular convencionais, e a evidência atual, embora escassa, apoia que AAC é a principal forma de doença cerebrovascular na SD.</p>
11.	<p>“Signalling pathways implicated in Alzheimer’s Disease neurodegeneration in individuals with and without Down Syndrome”</p> <p>“Vias de sinalização implicadas na neurodegeneração da Doença de Alzheimer em indivíduos com e sem Síndrome de Down”</p>	<p>MARTÍNEZ-CUÉ C., RUEDA N., 2020</p>	<p>Fornecer uma visão geral do papel mais relevante dos caminhos mais implicados no início e na progressão da Doença de Alzheimer em pessoas com e sem Síndrome de Down.</p>	<p>O complexo cenário da etiopatologia da DA sugere que o desenvolvimento de terapias destinadas a tratar esse distúrbio deve ter como alvo as vias moleculares implicadas em vários eventos alterados da doença. Finalmente, devido à alta prevalência e aparecimento precoce da Doença de Alzheimer na população com Síndrome de Down e aos múltiplos mecanismos comuns encontrados em ambas as condições, a SD pode ser considerada um modelo útil para estudar a etiopatologia da DA e buscar novas estratégias terapêuticas.</p>	<p>O complexo cenário da etiopatologia da Doença de Alzheimer sugere que o desenvolvimento de terapias destinadas a tratar esse distúrbio deve ter como alvo as vias moleculares implicadas em vários eventos alterados da doença. Finalmente, devido à alta prevalência e aparecimento precoce da Doença de Alzheimer na população com Síndrome de Down e aos múltiplos mecanismos comuns encontrados em ambas as condições, a Síndrome de Down pode ser considerada um modelo útil para estudar a etiopatologia da Doença de Alzheimer e buscar novas estratégias terapêuticas.</p>

12.	<p>“Clinical and biomarker changes of Alzheimer’s Disease in adults with Down Syndrome: a cross-sectional study”</p> <p>“Alterações clínicas e dos biomarcadores da Doença de Alzheimer em adultos com Síndrome de Down: um estudo transversal”</p>	FORTEA J., et al., 2020.	<p>Caracterizar a história natural da doença de Alzheimer em adultos com síndrome de Down.</p>	<p>Entre 1º de fevereiro de 2013 e 28 de junho de 2019 (Barcelona) e entre 1º de junho de 2009 e 31 de dezembro de 2014 (Cambridge), recrutamos participantes com SD e controles euplóides, sendo incluídos 388 adultos com SD (347 em Barcelona e 41 em Cambridge) e 242 controles euplóides (recrutados em Barcelona) em nosso estudo. 174 (45%) dos 388 participantes com SD e 162 (67%) dos 242 controles eram mulheres. 308 participantes com SD foram selecionados para trissomia 21; confirmação genética da trissomia 21 não estava disponível para 80 participantes. Dos participantes com SD, 72 (19%) apresentavam deficiência intelectual leve, 175 (45%) moderada e 98 (25%) grave ou profunda. O número de adultos com SD e controles foi diferente para cada método de biomarcação.</p>	<p>Nosso estudo apoia as pessoas com síndrome de Down como uma população adequada para ensaios clínicos para a doença de Alzheimer. A descrição da história natural da doença de Alzheimer nesta população teria um efeito imediato no desenho de tais ensaios.</p>
13.	<p>“Down Syndrome and Alzheimer Disease: common molecular traits beyond the amyloid precursor protein”</p> <p>“Síndrome de Down e Doença de Alzheimer: traços moleculares comuns além da proteína precursora de amiloide”</p>	GOMEZ W., et al., 2020.	<p>Destacar dados recentes sobre a origem dos recursos compartilhados entre Síndrome de Down e Doença de Alzheimer e explorar os mecanismos relativos às deficiências cognitivas na Síndrome de Down associada à demência.</p>	<p>Trabalhos recentes revelaram que alterações na localização do cromossomo devido ao cromossomo 21 extra, bem como modificações epigenéticas, podem promover alterações na expressão gênica além daquelas do cromossomo 21. Como resultado, características patológicas semelhantes e disfunções celulares em Síndrome de Down e Doença de Alzheimer, incluindo autofagia prejudicada, atividade lisossomal e disfunção mitocondrial, pode ser controlada além da superexpressão de APP.</p>	<p>Na presente revisão, destacamos os últimos achados a respeito das vias moleculares comuns entre Síndrome de Down e Doença de Alzheimer, buscando enfatizar aspectos menos estudados, como função mitocondrial e regulação epigenética.</p>

14.	<p>“Common genetic signatures of Alzheimer’s Disease in Down Syndrome”</p>	<p>SHARMA A., et al., 2020.</p>	<p>Investigar a relação entre a DA e a SD por meio da análise integrativa do conjunto de genes derivados dos peptídeos associados a placas amilóides encontradas na DA e na SD, genes do cromossomo 21, genes de fatores de risco para a DA e genes diferencialmente expressos (DEX) identificados por meio de uma análise do genoma de indivíduos com SD tanto para o córtex dorsal frontal quanto para o córtex cerebelar.</p>	<p>Aspectos únicos e compartilhados de cada conjunto de genes foram avaliados com base na análise do enriquecimento funcional, perfil do fator de transcrição e análises de rede. Genes que são importantes tanto para a SD quanto para a DA: SOD1, SYNJ1, S100B, ACSM1, APBA2, APLP1, BACE2, BCL2L, COL18A1, DYRK1A, IK, KLK6, METTL2B, mTOR, NFE2L2, NFKB1, PRSS1, QTRT1, RCAN1, RUNX1, SAP18.</p>	<p>O estresse oxidativo, a apoptose, processos de inflamação/sistema imunológico, provavelmente estão na base da patogênese da SD e da DA.</p>
-----	--	---------------------------------	--	--	--

15.	<p>“Alzheimer’s Disease in Down Syndrome: an overview of genetic and molecular aspects”</p> <p>“Doença de Alzheimer na Síndrome de Down: uma visão geral dos aspectos genéticos e moleculares”</p>	GOMES F., et al., 2021.	<p>Analisar os biomarcadores envolvidos no processo de neuroinflamação e neurodegeneração e compreender os mecanismos envolvidos na incidência da Doença de Alzheimer e sua precocidade em pessoas com Síndrome de Down.</p>	<p>Na Síndrome de Down, algumas peculiaridades dentro dos fatores genéticos, principalmente a superexpressão da PPA (proteína precursora amiloide), que contribuem para a demência de início precoce e influenciam diretamente na resposta neuroinflamatória. Além disso, o desenvolvimento da Doença de Alzheimer em pessoas com SD é complexo e envolve alterações de genes fora e dentro do cromossomo 21.</p>	<p>Alguns genes do cromossomo 21 associados com distúrbios neurológicos não foram tão bem analisados no contexto da SD e da DA na análise bioinformática dessa revisão. Portanto, futuras pesquisas podem ajudar a mapear a interação de genes do cromossomo 21 e de fora dele que têm um papel peculiar na neuropatologia e neuroinflamação da DA em SD.</p>
-----	--	-------------------------	--	---	---

Fonte: Autores

Devido ao avanço nos cuidados direcionados às pessoas com SD, houve um aumento na expectativa de vida desse grupo, a qual se encontra, em média, entre 55 e 60 anos de idade<sup>8</sup>. Conseqüentemente, também houve uma elevação da prevalência mundial dessa condição genética, que, nos dias de hoje, está presente em 6 milhões de pessoas no mundo<sup>10,11</sup>. Entretanto, esse aumento da sobrevida se tornou um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da Doença Alzheimer<sup>12</sup>, classificando essa patologia como a principal causa de morte nesse grupo<sup>5</sup>.

Estima-se que, aproximadamente 88% das pessoas com SD irão desenvolver demência aos 65 anos de idade<sup>13</sup>, e já aos 40 anos de idade, praticamente todos os adultos com SD irão apresentar uma neuropatologia compatível com a da DA<sup>7</sup>. Além da idade, a trissomia do cromossomo 21 (Ts21) oriunda, na maioria dos casos, da não disjunção dos cromossomos na meiose materna (alteração cromossômica presente em 93 a 95% dos indivíduos com SD)<sup>14</sup>, também é considerada um fator que aumenta a chance de se desenvolver a DA, uma vez que os marcadores dessa patologia começam a surgir duas ou três décadas mais cedo nesse grupo, ao se comparar aos indivíduos que não possuem essa mutação<sup>15</sup>. Por conseguinte, esse surgimento precoce dá início à fase pré-clínica da DA, na qual os seus biomarcadores sofrem alterações de ordem previsível por mais de 20 anos<sup>5</sup>.

A Ts21 traz consigo cópias extras de diversos genes ao cromossomo que a compõe, sendo um dos principais o gene APP, responsável por codificar a proteína de mesmo nome<sup>7</sup>. Todavia, se essa mutação ocorrer de forma parcial no cromossomo 21, pode não ser gerada mais uma cópia desse gene, não levando ao desenvolvimento precoce da DA, ao contrário do que foi observado na forma completa dessa alteração<sup>10</sup>. A proteína APP, encontrada na membrana plasmática e em outras organelas dos neurônios, nas células da glia e de outros tecidos periféricos<sup>3</sup>, após ser traduzida, é clivada, na via não amiloidogênica, pelas enzimas  $\alpha$ -secretases, em fragmentos sAPP $\alpha$ , os quais possuem um efeito neuroprotetor, enquanto na via amiloidogênica, ocorre a quebra das prote-

ína APP pelas  $\beta$ -secretases, principalmente a  $\beta$ -secretase do tipo 1 (BACE 1)<sup>15</sup>, gerando fragmentos sAPP $\beta$ , e pelo complexo das  $\gamma$ -secretases, que clivam essas porções, formando o peptídeo A $\beta$ <sup>16</sup>, cuja composição, pode ser de 40 ou 42 aminoácidos, sendo essa sua última forma mais propensa a se agregar<sup>17</sup>. A partir disso, ratifica-se que, na SD, há um desequilíbrio na quantidade dessas enzimas, encontrando, em indivíduos com 40 anos que têm essa condição genética, uma redução nas  $\alpha$ -secretases e um aumento nas  $\beta$ -secretases, o que facilita ainda mais a produção do peptídeo A $\beta$ <sup>15</sup>.

A produção aumentada do peptídeo A $\beta$ , inicialmente, devido a uma cópia extra do gene APP em indivíduos com SD, é depositado em maior quantidade e difusamente, podendo ser encontrado, de forma precoce, no tecido cerebral nos períodos da infância e adolescência<sup>12</sup>. Essa deposição aciona os mecanismos imunológicos de defesa, a exemplo de processos inflamatórios<sup>18</sup> e, ao passar dos anos, ocorre a formação de placas neuríticas, devido ao aumento da sua agregação, sendo essas responsáveis pela neurodegeneração relacionada à DA<sup>19</sup>, por meio de eventos de destruição da conexão neuronal, interrupção sináptica e, conseqüentemente, degeneração dos neurônios, seguida por perda tecidual e redução da massa cerebral<sup>18</sup>. Como prova dessa deposição precoce do peptídeo A $\beta$ , em um estudo realizado, todos os adultos de 35 a 45 anos de idade já apresentava placas neuríticas e outras alterações compatíveis com a neuropatologia da DA, permitindo a afirmação de que o peptídeo A $\beta$  é um dos principais marcadores fisiopatológicos dessa doença neurodegenerativa<sup>17</sup>.

Além disso, é válido saliente que, mesmo a superexpressão do gene APP sendo considerada como a principal precursora do acúmulo do peptídeo A $\beta$ <sup>12</sup>, foi demonstrado que, em contraste, esse não é o único gene envolvido no desenvolvimento da DA na população com SD<sup>20</sup>. Um outro achado importante que contribui para o desenvolvimento dessa neuropatologia é o gene responsável pela codificação do fator de transcrição ETS proto-oncogene 2 (EST2), cuja localização também está no cromossomo 21, e tem a função de ativar o promotor APP, gerando a sua excessiva expressão devido à

Ts21, que também influencia na formação dos peptídeos A $\beta$  e na posterior formação dos depósitos difusos e placas amiloides<sup>10</sup>.

Devido à Ts<sup>21</sup>, além das placas amiloides, também são encontrados os emaranhados neurofibrilares, cuja quantidade aumenta em 3 vezes entre as 4<sup>a</sup> e 5<sup>a</sup> décadas de vida em pessoas com SD, sendo esse mais um fator que comprova o início precoce da demência pela DA nesse grupo<sup>10</sup>. Os principais genes envolvidos diretamente com a formação desses marcadores, são os codificadores da DYRK 1A e do regulador da calcineurina 1 (RCAN 1), ambos encontrados no cromossomo 21 e relacionados à hiperfosforilação da proteína tau que se encontra em maior quantidade na neuropatologia da DA<sup>3</sup>.

O DYRK 1A tem o papel de fosforilar desreguladamente os fatores de splicing, o que, conseqüentemente, leva à hiperfosforilação da proteína tau pela enzima glicogênio sintase quinase 3 (GSK-3), aumentando a sua quantidade nas formas de 3 ou 4 sítios de ligação de microtúbulos (3R-tau e 4R-tau, respectivamente), contribuindo para o início precoce da neurodegeneração devido ao surgimento dos emaranhados neurofibrilares<sup>7</sup>. Além dessa atribuição, essa enzima também tem o papel na regulação, de forma negativa, da quantidade do fator de silenciamento restritivo aos neurônios, uma proteína com funções neuroprotetoras, cujo funcionamento encontra-se reduzido em pessoas com SD<sup>21</sup>.

O RCAN 1 é responsável por estimular a GSK-3 e inibir a enzima calcineurina, cuja função é desfosforilar e ativar a proteína de fissão mitocondrial (DRP 1), permitindo que haja seu transporte para a mitocôndria e, conseqüentemente, sua fissão<sup>3</sup>. Em caso de maior expressão desse gene, como nas células de indivíduos com SD, ocorre a redução da rede desse processo mitocondrial e, como resultado, o aumento do consumo de oxigênio, levando ao entendimento de que surgirá um maior estresse oxidativo nessas células<sup>22</sup>. A superexpressão do RCAN 1 durante toda a vida desencadeia efeitos celulares prejudiciais às funções sinápticas, além do aumento do estresse oxidativo e do estímulo à formação dos emaranhados neurofibrilares<sup>11</sup>, além de postular que ele inibe as vias de sinali-

zação monitoradas pelo fator nuclear das células T ativadas (NFAT), cuja função é controlar a expressão do RCAN 1. Devido a essas alterações no NFAT, a cascata de produção do peptídeo A $\beta$  será estimulada, principalmente, pela modulação da expressão do BACE 1, levando a uma maior clivagem da proteína APP<sup>11</sup>.

Além do RCAN 1, um outro gene envolvido com a geração do estresse oxidativo é o SOD 1, também localizado no cromossomo 21, cuja função é codificar a enzima de mesmo nome, responsável por catalisar a dismutação do superóxido em O<sub>2</sub> (oxigênio molecular) e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (peróxido de hidrogênio), sendo essa última um exemplo de espécie reativa de oxigênio, mas, oriunda da Ts21, a superexpressão desse gene leva a uma menor ativação das enzimas catalase (CAT) e glutathione peroxidase (GPX), responsáveis pela conversão do H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> em H<sub>2</sub>O (água)<sup>3</sup>. Por conseguinte, o aumento dos níveis de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> gera um estresse oxidativo no organismo dos indivíduos com essa mutação, além de eventos inflamatórios, ativações de fatores pró-apoptóticos, e estímulo da senescência celular, eventos esses que afetam, principalmente, os neurônios, tornando-os mais propensos à degeneração<sup>10</sup>. Além disso, expõe que o excesso desse peróxido torna o ambiente favorável à toxicidade gerada pelos peptídeos A $\beta$ .

Outrossim, o gene *sinaptojanina 1* (SYNJ 1), também afetado pela Ts21, codifica a fosfatase lipídica de mesmo nome, responsável por diminuir os níveis de fosfatidinositol-4,5-bisfosfato<sup>7</sup>, um fosfolípido de sinalização envolvido em processos como a transdução das membranas e o transporte dessas na endocitose realizada durante as sinapses, estando os endossomos com seu tamanho aumentado devido a essa mutação<sup>23</sup>, o que também influencia na via de produção e de acúmulo do peptídeo A $\beta$  na neuropatologia da DA em indivíduos com SD<sup>12</sup>. Prova disso, há uma relação entre a menor expressão do gene SYNJ 1 com a diminuição do peptídeo A $\beta$ , bem como da disfunção neuronal e dos déficits cognitivos<sup>23</sup>.

Ainda no contexto dos genes excedentes, a Ts21 também traz consigo uma cópia extra do gene *cistatina B* (CSTB)<sup>10</sup>, responsável por codificar a enzima CSTB, cujo papel é a inibição da protease endógena lisossomal, responsá-



vel pela inibição das catepsinas (proteases), gerando um desequilíbrio na proteólise lisossomal, alteração essa que também influencia na acumulação do peptídeo A $\beta$  e em todos os seus efeitos no desenvolvimento precoce da demência pela DA<sup>3</sup>.

Ademais, um outro processo envolvido que compõe a neuropatologia da DA em pessoas com SD é a neuroinflamação, relacionada, principalmente, com a triplicação do gene da *proteína B de ligação ao cálcio* (S100B), também presente no cromossomo 21, cuja função é codificar a citocina S100B, oriunda dos astrócitos, que, usualmente, está envolvida no crescimento regular dos neurônios e na sua manutenção, mas, em excesso, como na Ts21, relaciona-se a um crescimento proeminente dos processos neuronais distróficos, especialmente nas placas amiloides<sup>17</sup>. Além disso, essa citocina induz a síntese de RNAm do APP nos neurônios e sua tradução<sup>15</sup>, acrescentada ao estímulo da hiperfosforilação da proteína tau, favorecendo o acúmulo dos principais marcadores da neuropatologia da DA<sup>10</sup>. Ainda nesse contexto, a S100B regula a expressão do gene da *citocina neuroinflamatória IL-1*, localizado no cromossomo 2, e envolvido na neuropatologia da SD, cujo papel influencia no desenvolvimento da DA<sup>15</sup>.

A IL-1 é produzida, primariamente, nas células da micróglia, e, devido à Ts21, encontra-se em excesso, levando à síntese e evolução das placas amiloides, através da indução da síntese da proteína APP em células neurais e de outros tecidos, além do estímulo à MARK-p38, uma enzima essencial no processo de hiperfosforilação da proteína tau e, conseqüentemente, no surgimento dos emaranhados neurofibrilares<sup>15</sup>. Entre suas outras atribuições, a IL-1, além de reduzir a sinaptofisina, participa da síntese e ativação da enzima acetilcolinesterase, a qual degrada a acetilcolina, um neurotransmissor imprescindível para as habilidades de aprendizado e memória, estando essas comprometidas, de forma precoce, na DA<sup>15</sup>. Além disso, foi comprovada a influência dessas características clínicas, induzidas pela IL-1, na neuropatologia dessa doença em indivíduos com SD, ao expor que elas são encontradas em mais de 70% das pessoas com essa condição genética que ultra-

passam a faixa etária de 55 a 60 anos<sup>8</sup>.

Devido à Ts21, um outro gene triplicado é o da peptidase específica da ubiquitina 16 (USP 16), responsável por codificar a enzima deubiquitinase específica de histona H2, cujo papel é totalmente relacionado ao aumento da senescência celular em pessoas com SD<sup>11</sup>. Além do mais, esse evento de envelhecimento celular pode ser associado à redução do comprimento dos telômeros, repetições TTAGGG, localizadas nas extremidades cromossômicas que, a cada ciclo celular, se encurtam até a célula ser incapaz de se replicar<sup>24</sup>. No grupo de adultos com SD, por exemplo, estudos mostraram a relação entre o comprimento dos telômeros em linfócitos T e o desenvolvimento de um comprometimento cognitivo leve e demência<sup>24</sup>.

Nos indivíduos com SD, um outro fator genético que, somado à Ts21, mas não influenciado diretamente por ela, também exerce um papel na precocidade do desenvolvimento de demência pela DA é a presença de, no mínimo, um alelo da *apolipoproteína  $\epsilon 4$*  (apoE  $\epsilon 4$ ), cuja herança influencia no aumento precoce e rápido dos endossomos nas etapas pré-clínicas da DA, além de elevar a carga do peptídeo A $\beta$ <sup>25,26</sup>. Esse mecanismo se dá por dificultar a sua depuração no tecido cerebral, devido à maior suscetibilidade dessa forma de apolipoproteína à proteólise, mas ainda são necessários mais estudos que comprovem a relação direta entre a Ts21 e a presença de um ou mais alelos da apoE  $\epsilon 4$ <sup>10,25</sup>.

Aponta-se que a SD é uma forma de DA geneticamente determinada, principalmente, por elevar, de forma considerável, o risco para o seu desenvolvimento<sup>5</sup>. Esses dados trazem consigo a importância de mais estudos sobre a relação SD-DA e o quanto são relevantes cuidados multidisciplinares para esse grupo.

## CONCLUSÃO

De acordo com os dados mostrados, observa-se que a Ts21, principalmente a sua forma completa, desencadeadora da SD, influencia diretamente no desenvolvimento precoce da DA. Essa influência ocorre devido à adição de cópias extras de genes localizados no cromossomo 21, como APP, EST 2, DYRK 1A, RCAN 1, SOD 1, SYNJ 1, CSTB, S100B, o codificador da IL-1, USP 16, além do alelo da apoE  $\epsilon 4$  que,

mesmo não localizado no cromossomo 21, junto com a sua trissomia, também é um importante marcador do desenvolvimento da DA e da mortalidade elevada dos indivíduos com SD com essa patologia. Isso ratifica que essa complexidade neuropatológica na relação SD-DA necessita de mais estudos referentes a ela, direcionados aos genes triplicados pela Ts21 e à herança do alelo da apoE  $\epsilon$ 4, principalmente pelo constante aumento da expectativa de vida das pessoas com essa condição genética, em decorrência da evolução dos cuidados multidisciplinares com esse grupo.

## REFERÊNCIAS

- Ballard C, Mobley W, Hardy J, Williams G, Corbett A. Dementia in Down's syndrome. *Lancet Neurol.* 2016; 15(6): 622-636. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00063-6.
- Rafii M S, Santoro S L. Prevalence and Severity of Alzheimer's Disease in Individuals With Down Syndrome. *JAMA Neurol.* 2019; 76 (2); 142-143. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.3443
- Gomez W, Morales R, Maracaja-Coutinho V, Parra V, Nassif M. Down Syndrome and Alzheimer's Disease: common molecular traits beyond the amyloid precursor protein. *Aging (Albany NY).* 2020; 12(1): 1011-1033. doi: 10.18632/aging.102677.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Pessoa com Deficiência. Diretrizes de Atenção à Pessoa com Síndrome de Down. 1ª edição. 1. Ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2013: [https://bvms.saude.gov.br/publicacoes/diretrizes\\_atencao\\_pessoa\\_sindrome-down.pdf](https://bvms.saude.gov.br/publicacoes/diretrizes_atencao_pessoa_sindrome-down.pdf)
- Fortea J, Vilaplana E, Carmona-Iragui M, Benejam B, Videla L, Barroeta I et al. Clinical and biomarker changes of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study. *Lancet.* 2020;396 (10242); 1988-1997. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30689-9
- Wang J, Gu B J, Masters C L, Wang Y J. A systemic view of Alzheimer disease – insights from amyloid- $\beta$  metabolism beyond the brain. *Nat Rev Neurol.* 2017; 13: 612-633. doi: 10.1038/nrneurol.2017.111
- Hartley D, Blumenthal T, Carrilo M, DiPaolo G, Esralen L, Gardiner K et al. Down Syndrome and Alzheimer's disease: common pathways, common goals. *Alzheimers Dement.* 2015; 11(6): 700-709. doi: 10.1016/j.jalz.2014.10.007.
- Klosowska A, Cwiklinska A, Kuchta A, Berlinska A, Jankowski M, Wierzba J. Down syndrome, increased risk of dementia and lipid disturbances. *Dev Period Med.* 2017; 21(1): 69-73. doi: 10.34763/devperiod-med.20172101.6973.
- Foster-Gibson C J. Behaviour changes in an adult with Down syndrome. *Can Fam Physician.* 2019; 65(1): 25-26. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6501721/pdf/0650s25.pdf>
- Wiseman F K, Al-Janabi T, Hardy J, Karmiloff-Smith A, Nizetic D, Tybulewicz V L J et al. A genetic cause of Alzheimer disease: mechanistic insights from Down syndrome. *Nat Rev Neurosci.* 2015; 16(9): 564-574. doi: 10.1038/nrn3983.
- Martínez-Cué C, Rueda N. Signalling Pathways Implicated in Alzheimer's Disease Neurodegeneration in Individuals with and without Down Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(18): 6906. doi: 10.3390/ijms21186906.
- Carmona-Iragui M, Videla L, Lléo A, Fortea J. Down syndrome, Alzheimer disease, and cerebral amyloid angiopathy: The complex triangle of brain amyloidosis. *Dev Neurobiol.* 2019; 79(7): 716-737. doi: 10.1002/dneu.22709.
- Hithersay R, Startin C M, Hamburg S, Mok K Y, Hardy J, Fisher E M C et al. Association of Dementia with Mortality Among Adults With Down Syndrome Older Than 35 Years. *JAMA Neurol.* 2019; 76(2): 152-160. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.3616.
- Cipriani G, Danti S, Carlesi C, Di Fiorino M. Aging With Down Syndrome: The Dual Diagnosis: Alzheimer's Disease and Down Syndrome. *Am J Alzheimers Dis Other Dement.* 2018; 33(4): 253-262. doi: 10.1177/1533317518761093.
- Gomes F C, Mattos M F, Goloni-Bertollo E M, Pavarino É C. Alzheimer's Disease in the Down Syndrome: An Overview of Genetics and Molecular Aspects. *Neurol India.* 2021;69(1): 32-41. doi: 10.4103/0028-3886.310062.
- Siegel G, Gerber H, Koch P, Bruestle O, Fraering PC, Rajendran L. The Alzheimer's disease  $\gamma$ -secretase generates higher 42:40 ratios for  $\beta$ -amyloid than for p3 peptides. *Cell Rep* 2017; 19: 1967-1976. doi: 10.1016/j.celrep.2017.05.034.
- Wilcock D M, Griffin W S. Down's syndrome, neuroinflammation, and Alzheimer neuropathogenesis. *J Neuroinflammation.* 2013;10: 84. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-10-84>
- Sharma A, Chunduri A, Gopu A, Shatrowsky C, Crusio W E, Delprato A. Common genetic signatures of Alzheimer's disease in Down Syndrome. *F1000Res.* 2020;9: 1299. doi: 10.12688/f1000research.27096.2.
- Gouras G K, Olsson T T, Hansson O.  $\beta$ -Amyloid peptides and amyloid plaques in Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics.* 2015; 12(1): 3–11. doi: 10.1007/s13311-014-0313-y.
- Lott I T, Head E. Dementia in Down syndrome: unique insights for Alzheimer disease research. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(3): 135-147. doi: 10.1038/s41582-018-0132-6.
- Hibaoui Y, Grad I, Letourneau A, Sailani M R, Dahoun S, Santoni F A et al. Modelling and rescuing neurodevelopmental defect of Down syndrome using in-

- duced pluripotent stem cells from monozygotic twins discordant for trisomy 21. *EMBO Mol Med.* 2014; 6(92): 259-77. doi: 10.1002/emmm.201302848.
22. Helguera P, Seiglie J, Rodriguez J, Hanna M, Helguera G, Busciglio J. Adaptive down regulation of mitochondrial function in down syndrome. *Cell Metab.* 2013; 17:132-140. doi: 10.1016/j.cmet.2012.12.005.
23. Zhu L, Zhong M, Zhao J, Rhee H, Caesar I, Knight E M et al. Reduction of synaptojanin 1 accelerates A $\beta$  clearance and attenuates cognitive deterioration in na Alzheimer mouse model. *J. Biol. Chem.* 2013; 288: 32050–32063. doi: 10.1074/jbc.M113.504365.
24. Jenkins E C, Ye L, Krinsky-McHale S J, Zigman W B, Schupf N, Silverman W P. Telomere longitudinal shortening as a biomarker for dementia status of adults with Down syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2016;171B(2): 169-74. doi: 10.1002/ajmg.b.32389.
25. Rohn T T, McCarty K L, Love J E, Head E. Is Apolipoprotein E4 an Important RiskFactor for Dementia in Persons with Down Syndrome? *J Parkinsons Dis Alzheimers Dis.*2014;1(1): 7. doi: 10.13188/2376-922x.1000004.
26. Day RJ, McCarty KL, Ockerse KE, Head E, Rohn TT. Proteolytic Cleavage of Apolipoprotein E in the Down Syndrome Brain. *Aging Dis.* 2016; 7(3): 267-277. doi: 10.14336/AD.2015.1020.