



## Síndrome de Down y Demencia

 18 min.



Este artículo escrito por la Dra. Susana Inés Sánchez trata sobre la relación entre Síndrome de Down y Demencia. En el mismo se pone de manifiesto las razones biológicas por las cuáles es mayor la incidencia de enfermedades neurológicas en estos pacientes.



Susana Inés Sánchez  
Área Biología, FQByF  
Universidad Nacional de San Luis



E-mail: ssanchez@unsl.edu.ar



Introducción

La asociación de demencia y Síndrome de Down se conoce desde los trabajos de Jervis en 1948 (1). Demencia se describe como el deterioro cognitivo producido por la disminución progresiva de las funciones corticales y subcorticales. En el Síndrome de Down se ha determinado que entre los defectos causantes de las alteraciones cognitivas y motoras se destacan: un descenso en la densidad sináptica de la corteza sensitivo-motora entre las semanas 32 y 34 de gestación, así como una reducción de las hendiduras pre y postsinápticas (2), una anomalía en el

desarrollo dendrítico y una alteración en la expresión proteica (3). La preexistencia de estas anomalías congénitas unidas a las lesiones neuropatológicas (similares a las de la enfermedad de Alzheimer) presentes en casi todos los cerebros de pacientes con Síndrome de Down, mayores de 40 años, podría facilitar la aparición de un deterioro en edades medias en las personas con Síndrome de Down provocando envejecimiento a edades tempranas con afectación generalizada en todos los órganos.

Existen razones biológicas que explican por qué es mayor la incidencia de la enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down, sin embargo, es falsa la opinión de que todas las personas con síndrome de Down desarrollarán esta enfermedad cuando son ancianas. La constatación de deterioro neurológico en los adultos con Síndrome de Down es muy variable: entre un 25-30%. Las discrepancias pueden deberse a la dificultad en el diagnóstico o bien a un factor temporal, es decir, la baja supervivencia de las personas con Síndrome de Down disminuye la tasa de desarrollo de la demencia.

La comparación con otras poblaciones permite destacar que:

- La frecuencia con que la población con síndrome de Down desarrolla demencia tipo Alzheimer es superior a la del resto de la población.
- La edad a la que se presenta la enfermedad de Alzheimer en las personas con síndrome de Down suele ser relativamente precoz.
- La aparición y la evolución muestran un alto grado de variabilidad interindividual.

- Deben confluir factores diversos cuya expresión difiere de una persona a otra para que aparezca enfermedad de Alzheimer.

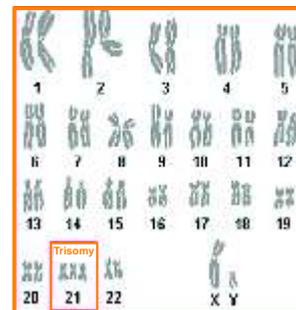
### Síndrome de Down

El síndrome de Down es una enfermedad genética causada por la trisomía del cromosoma 21. En el 95% de los casos la trisomía es provocada por la no disyunción, es decir, por fallas en la separación cromosómica durante la meiosis. El 5% restante portan una traslocación, un tipo diferente de mutación genética en la que sólo parte del cromosoma 21 se presenta por triplicado. Esto sucede cuando un fragmento del cromosoma 21 se adhiere a otro cromosoma, con mayor frecuencia, a los cromosomas 13, 14, 15, 21 ó 22.



Figura 1:

A. cariotipo de un individuo que padece Síndrome de Down.



B. Representación esquemática del cromosoma 21, que muestra la localización de genes de la región crítica del Síndrome de Down. Los genes que se muestran son APP,

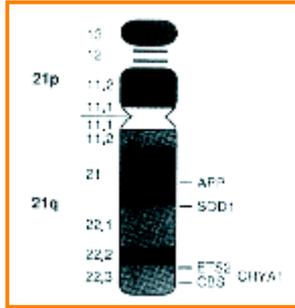
# Usted sabe elegir

Con Immulite®, Immulite® 1000 e Immulite® 2000, Siemens incorpora nuevos integrantes a su familia de productos para Inmunoensayos. Ahora, cuando Usted elija la calidad, confiabilidad y amplitud de menú de los sistemas y reactivos de la línea Immulite®, estará eligiendo a Siemens.

Siemens Health Care Diagnostics  
[www.siemens.com/diagnostics](http://www.siemens.com/diagnostics) · (011) 4738 7424

**SIEMENS**  
medical

proteína precursora del amiloide, SOD1, superóxido-dismutasa-1; ETS2, el oncogen ets-2; CBS, cistationin-beta-sintasa y CRYA1, proteína cristalina alfa del cristalino.



El cromosoma 21 es un cromosoma pequeño que contiene aproximadamente unos 1500 genes. Numerosos estudios citogenéticos, bioquímicos y moleculares se han realizado con el objeto de localizar e identificar a los genes presentes en el cromosoma 21. La figura 1 B muestra un esquema de una estrecha región del brazo largo o q del cromosoma 21 con la correspondiente localización de los genes relacionado con el síndrome de Down.

Existen evidencias, que genes involucrados en el síndrome de Down son los mismos que si se alteran o se controlan inadecuadamente, pueden producir diversos trastornos clínicos, en particular la enfermedad de Alzheimer. Por esta razón, es objeto de intensas investigaciones. Así, algunos interrogantes que se plantean en el síndrome de Down en relación a la demencia son:

- ¿Qué genes son responsables específicamente de la demencia en el Síndrome de Down?
- ¿Qué proteínas determinan exactamente estos genes?
- ¿Cuál es el mecanismo por el cual la presencia de tres copias de genes conduce a la aparición de demencia en el síndrome de Down?

Parece lógico pensar que las características del envejecimiento en el Síndrome de Down son consecuencia directa de la sobredosis génica que aporta la presencia de un cromosoma extra del par 21. Es importante resaltar que la sobredosis de un

gen no significa necesariamente que vaya a haber sobreexpresión de ese gen y, por lo tanto, una mayor cantidad de proteína derivada del mismo. Puede haberla o no, e incluso en algunos casos puede haber una disminución de la expresión.

### Neuropatía en el Síndrome de Down

La neuropatología del Síndrome de Down viene definida por la presencia de lesiones cerebrales caracterizados por:

- I. depósitos de la proteína insoluble β-amiloide que originan placas neuríticas, de localización extraneuronal.
- II. acumulación de neurofibrilares intraneuronales que constituyen ovillos neurofibrilares, de localización intraneuronal.
- III. pérdida de neuronas y de sus uniones sinápticas.

Desde el punto de vista molecular, las lesiones cerebrales se caracterizan por la presencia de:

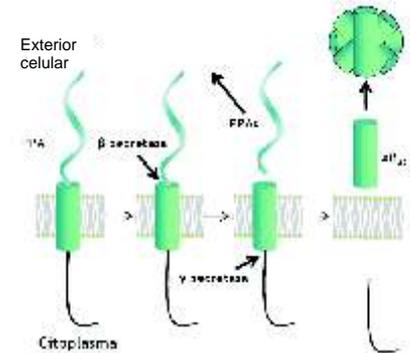
proteínas β-amiloides: El péptido β-amiloide (Aβ42), péptido de longitud variable (de 39-43 aminoácidos) es un producto natural del metabolismo de la proteína precursora del amiloide (PPA). La PPA está codificada por un gen localizado en el cromosoma 21, en la región 21q 11.2-q21.1, presenta características estructurales de proteínas de membrana y un tamaño de 4-6 kDa. La proteína PPA se presenta en 8 isoformas transmembranas diferentes, las cuales se diferencian por la presencia o ausencia de los exones 7, 8, 9 y 15. Las isoformas, que se expresan en las neuronas contienen el exon 15 son más amiloidogénicas que las isoformas no neuronales. La función de la PPA en la célula aún se desconoce. Se piensa que interviene como un receptor ligado a proteínas G de membrana, por medio de las cuales envía señales químicas al interior de la célula.

Normalmente, la proteína APP es procesada por la acción secuenciada de dos enzimas: la β-secretasa y la γ-secretasa. Los productos resultantes son péptidos útiles para el normal funcionamiento de las células. El mal procesamiento de la

proteína APP inicia el proceso de las lesiones cerebrales. Este proceso degenerativo denominado cascada amiloide básicamente se debe a la actuación de una tercera secretasa: la β-secretasa, que secciona a la APP de tal manera que, tras la sucesiva actuación de la γ-secretasa, se origina el péptido Aβ42 de marcado carácter neurotóxico (Figura 2). Este péptido tiene una solubilidad limitada y forma autoagregados que constituyen las fibrillas insolubles que se encuentran en las placas seniles (4).



Figura 2: Cascada amiloide. Procesamiento anómalo de la proteína PPA. (Figura extraída de [www.tesisenxarxa.net/TESES\\_UB/AVAILABLE/TDX-0225105-124127//0](http://www.tesisenxarxa.net/TESES_UB/AVAILABLE/TDX-0225105-124127//0))



proteínas tau: estas proteínas están implicadas en la degeneración neuronal y originan la formación de los ovillos neurofibrilares. La proteína Tau es una fosfoproteína asociada con los microtúbulos, presente en el sistema nervioso central y sistema nervioso periférico.

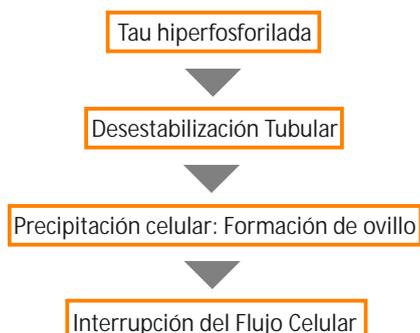
En el cerebro se encuentra, predominantemente, en los axones de las células nerviosas; su función es la de establecer el ensamblaje y la estabilidad de los microtúbulos por su unión a tubulina, lo cual permite el flujo axonal. El gen que codifica la síntesis de la proteína Tau se encuentra en el cromosoma 17 y en las enfermedades neurodegenerativas se produce una fosforilación irreversible de esta proteína que compromete su función normal y trae como consecuencia el daño neuronal.

Estudios experimentales relacionados a la proteína Tau, durante los últimos años, han propuesto que el gen DYRK1A (Dual specificity Yak1- Related Kinase), que se localiza entre las regiones 21q22.13 y 21q22.2 del cromosoma humano 21, podría desempeñar un papel importante en la patogénesis del síndrome de Down, debido a su participación en diversos aspectos estructurales y funcionales del sistema nervioso central (SNC). En la actualidad, no está bien establecido el papel de DYRK1A en la neurodegeneración, pero existen indicios que sugieren su participación en este proceso. Por un lado, DYRK1A mantiene su expresión en el cerebro de personas mayores de 60 años. Por otro, DYRK1A es capaz de fosforilar la proteína asociada a microtúbulos Tau en Thr212, un residuo fosforilado en Tau fetal e hiperfosforilado en la enfermedad de Alzheimer y otras tauopatías(5). La proteína tau, al hiperfosforilarse, pierde la capacidad para ensamblar los microtúbulos y se precipita en el citoplasma de las neuronas en forma de

pares helicoidales con lo cual interrumpe el flujo axonal.



Figura 3: Esquema de la fisiopatología de la proteína Tau hiperfosforilada



Mutaciones en el gen que codifica para la proteína tau (6) en estas formas de demencia, demuestran que una alteración primaria de la estructura y la función de la proteína tau, puede llevar a la degeneración

y a la muerte de las neuronas. Este hallazgo muestra también, que aún en presencia de abundantes ovillos fibrilares no hay acumulación secundaria de Aβ42 ni formación de placas seniles, hechos que sustentan la teoría de que en las lesiones neuropatológicas, la alteración de la proteína tau sigue a la acumulación de la proteína Aβ42 (Figura 4).

La evolución y progresión de la enfermedad depende de la ubicación y conformación de las placas neuríticas y de los ovillos neurofibrilares, así como en su progresiva distribución en el cerebro. A medida que la enfermedad progresa, los ovillos neurofibrilares se extienden a las diferentes regiones de la corteza cerebral con una pérdida escalonada y progresiva de neuronas de diverso carácter neuroquímico. Es frecuente que las primeras neuronas afectadas sean las colinérgicas, es decir, las que funcionan produciendo y liberando acetilcolina.

## Mucho más que resultados



### Sede Central Bahía Blanca

San Martín 68 - (B8000BIF)  
Teléfono: 0291- 459 9999  
laboratorios@iaca.com.ar

### Sede Buenos Aires

Tel: 011- 4371 0046  
Cel: 011-15 51322214  
buenosaires@iaca.com.ar



**IACA**  
LABORATORIOS

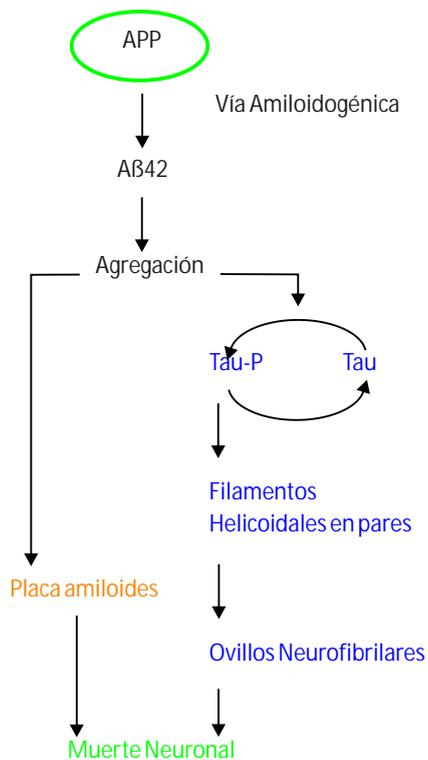
www.iaca.com.ar



**Genética Molecular**  
**Filiación**  
**Estudios Forenses**  
**Citometría de Flujo**  
**Enfermedades Metabólicas**  
**Screening Neonatal**  
**Toxicología Laboral**  
**Enfermedades Infecciosas**  
**Histocompatibilidad**



Figura 4: Vía del procesamiento patológico por acción enzimática ( $\beta$  y  $\gamma$ -secretasas) para la agregación del péptido A $\beta$ 42 cuya agregación promueve la formación de placas y ovillos neurofibrilares.



En concordancia con el síndrome de Down, en la enfermedad de Alzheimer familiar existen factores genéticos que en su mayoría están relacionados con el procesamiento de la PPA.

Algunos de ellos, mutaciones en la APP, o en las presenilinas PS1 y PS2, o en la apolipoproteína E, determinan la transformación de la APP en A $\beta$ 42. Estos factores genéticos aumentan el riesgo de padecer la enfermedad respecto a la población general. Si bien, es difícil determinar la funciones de las presenilinas, se sabe que tienen implicancias en el desarrollo morfogénico y en el control de la apoptosis, como así también en el metabolismo de PPA ya que es un cofactor de la  $\beta$ -secretasa. Por su parte, la apolipoproteína E interviene en el transporte de lípidos a diferentes órganos incluido el cerebro, y en procesos de

reparación celular, remodelación y mantenimientos de membranas celulares y mielina (7). Probablemente estos factores interactúan con otros factores ambientales o intervienen en determinadas situaciones patológicas o fisiológicas para ocasionar un efecto.

En el síndrome de Down, si bien el aumento de APP puede explicarse por la relación gen-dosis (por causa del cromosoma extra) queda determinar cuál es el mecanismo que lleva a la síntesis excesiva de la proteína neurotóxica A $\beta$ 42.

En los últimos años, numerosos datos experimentales indican que determinadas células del organismo con Síndrome de Down muestran signos claros de estrés oxidativo (8). Esto ha llevado a postular que el estrés oxidativo es un factor que contribuye a promover la actividad de la  $\beta$ -secretasa, facilitar la ruptura de la molécula APP en el lugar inadecuado y alterar el tráfico de A $\beta$ 42, de modo que se produzca la acumulación y formación de agregados insolubles que ejercen su acción neurotóxica.

El estrés oxidativo viene definido por la síntesis y acumulación de radicales libres (productos derivados del metabolismo oxidativo) tales como superóxido, peróxido de hidrógeno, radical hidroxilo. Estos compuestos poseen una alta capacidad de interactuar con moléculas de estructuras celulares, provocando pérdida de la funcionalidad celular e incluso muerte celular.

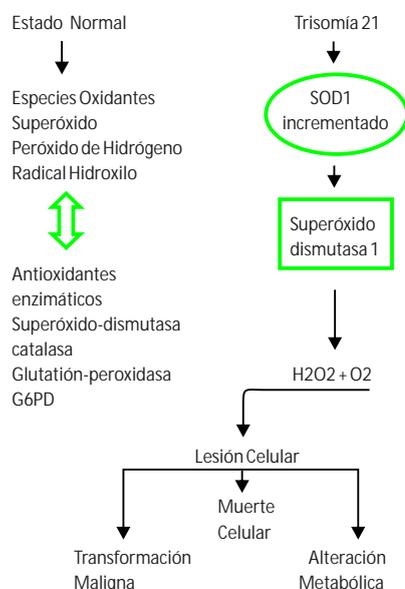
En el Síndrome de Down, hay una sobreexpresión del gen SOD1 (presente en el cromosoma 21), responsable de la formación de una enzima: la superóxido dismutasa 1. Esta enzima cataliza la formación de peróxido de hidrógeno, del cual derivarán otros radicales de oxígeno que, en exceso, ejercen acción tóxica.

En condiciones normales, la producción de estos radicales en las mitocondrias puede verse neutralizada por la acción de otras enzimas, pero ante una actividad excesiva de la SOD1, el exceso de

radicales libres de oxígeno altamente reactivos produce cambios conformacionales en sus lípidos, en sus proteínas y en el propio ADN mitocondrial. La lesión de las proteínas de la cadena de transporte de electrones dentro de la membrana mitocondrial interna puede alterar la eficiencia de la cadena de transporte de electrones y, consiguientemente, el metabolismo oxidativo y la síntesis de ATP.



Figura 5: Participación del estrés oxidativo en pacientes normales y en pacientes con trisomía 21



Una nueva explicación posible a la acumulación intracelular de A $\beta$ 42, puede tener que ver con otro fenómeno descrito recientemente: la presencia intraneuronal de grandes endosomas. Estas estructuras intracelulares intervienen en los procesos de intercambio, reciclaje y modulación catabólica de diversas macromoléculas, entre ellas proteasas (incluida la  $\beta$ -secretasa). Se ha comprobado la presencia de endosomas anómalos muy precozmente incluso antes del nacimiento, en estructuras cerebrales como hipocampo, corteza y ganglios de la base en individuos con Síndrome de Down, como así también en las primeras etapas de la enfermedad de Alzheimer (9). Estas estructuras, según esta hipótesis contribuye al procesamiento



## Confianza y flexibilidad en el análisis de medio interno

### **cobas b 121 BGE**

El instrumento que Ud. necesita para enfrentar desafíos en Cuidados Críticos

#### **Parámetros medidos**

Gases en sangre: pH, PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>

Electrolitos: Na, K, Ca, Cl (Según necesidad)

Hematocrito



Productos Roche S.A.Q. e I.  
División Diagnóstica  
Rawson 3150 - Ricardo Rojas  
Tigre - Buenos Aires

**cobas**<sup>®</sup>

anormal de la APP por parte de la  $\beta$ -secretasa, y su presencia se ha asociado con la producción excesiva de A $\beta$ 42.

Finalmente, es importante rescatar como probable que la propia sobreexpresión de APP o el péptido A $\beta$ 42 en el síndrome de Down, en forma separada o conjunta, sea la que altere la función mitocondrial y desencadene las lesiones descritas.

#### Conclusión

De lo expuesto, se deduce que los mecanismos oxidativos tienen un papel crítico en la precocidad del envejecimiento y la evolución hacia la enfermedad nerviosa degenerativa en individuos con Síndrome de Down. La intensidad del estrés oxidativo a las que son expuestas las células de los organismos con Síndrome de Down repercute sobre la células de distintos tejidos y las somete a un desgaste constante que puede explicar la precocidad con que aparece el envejecimiento en el síndrome de Down.

La intensidad en la producción de la proteína neurotóxica, la velocidad de distribución por núcleos y áreas cerebrales, van a ser los factores determinantes de la aparición de los signos y síntomas propios de la demencia, de la precocidad con que aparezca, de la intensidad de sus manifestaciones, y de la rapidez de su evolución.

Por el mismo motivo, una intervención dirigida a contrarrestar y controlar los procesos oxidativos anormales podría

tener unas notables y beneficiosas consecuencias.



#### Bibliografía

- 1-Jervis GA. Early senile dementia in mongoloid idiocy. Am J Psychiatry 1948;105:102-106)
- 2-Becker L et al. Growth and development of the brain in Down Syndrome. " The morphogenesis of Down Syndrome". Wiley-Cross eds. 1991. Pp 133-152)
- 3-Takashima S, Lida K, Mito T, Arima M. Dendritic and histochemical development and ageing in patients with Down syndrome. J Intellect Disabil Res 1994;38:265-273.
- 4-Silvia G. Menéndez, Dr. Noel Padrón Pérez y Dr. Juan de Jesús Libre Rodríguez. Péptido beta amiloide, proteína Tau y enfermedad de Alzheimer. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas. 2002.
- 5-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. The DYRK1A gene, encoded in chromosome 21 Down syndrome critical region, bridges between beta-amyloid production and tau phosphorylation in Alzheimer disease. Hum

Mol Genet1;16(1):15-23. 2006.)

6- Selkoe D. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. Physiol Rev 2001; 81: 741-66.)

7- A. San Miguel, M.J. Rodríguez-Barbero, R. San Miguel, N. Alonso, B. Calvo, FJ Martín-Gil. Estudio de marcadores biológicos en la enfermedad de Alzheimer. Revista Electrónica de Biomedicinas. ISSN;1697. 2006

8- Lott, Ira T.1; Head, Elizabeth1; Doran, Eric1; Busciglio, Jorge1. Current Beta-Amyloid, Oxidative Stress and Down Syndrome Alzheimer Research, Volume 3, Number 5, December 2006 , pp. 521-528(8).

9- Nixon RA, Mathews PM, Cataldo AM. The neuronal endosomal-lysosomal system. J Alzheimers Dis. 2001 Feb;3(1):97-107. in Alzheimer's disease.

**DIAGNOS MED S.R.L.**

Conesa 859  
(1426) Capital Federal  
Tel. 011 4552-2929 (Rot.)  
Fax 011 4551-5296  
info@diagnosmed.com  
www.diagnosmed.com



**Línea de  
Productos**

www.rsrltd.com

#### Autoinmunidad Adrenal

21-OH RIA kit (50 or 100 tubes)

#### Diabetes . Autoinmunidad

GADAb ELISA Kit (96 wells)  
IA-2Ab ELISA Kit (96 wells)  
2 Screen ICA ELISA Kit (96 wells)  
GADAb RIA Kit (50 or 100 tubes)  
IA-2Ab RIA Kit (50 or 100 tubes)  
IAA RIA Kit (50 or 100 tubes)

#### Autoinmunidad Neuromuscular

AChRAb RIA Kit (25, 50 or 100 tubes)  
LEMS RIA Kit (12 or 25 tube kits)

#### Autoinmunidad Tiroidea

TRAb Coated Tube RIA Kit (60 or 100 tubes)  
TRAb RIA Kit (50 or 100 tubes)  
TRAb ELISA Kit (96 wells)  
TgAb Coated Tube RIA Kit (50 or 100 tubes)  
TgAb Direct RIA Kit (50 or 100 tubes)  
TgAb ELISA Kit (96 wells)  
TPOAb Coated Tube RIA Kit (50 or 100 tubes)  
TPOAb Direct RIA Kit (50 or 100 tubes)  
TPOAb ELISA Kit (96 wells)

#### Cancer Tiroideo

Tg IRMA Kit (50 or 100 tubes)  
Tg ELISA Kit (96 wells)