

Tema 16: Investigación en torno al envejecimiento (Investigación biológica y génica y otras líneas)

Título: Bases biológicas del envejecimiento en el síndrome de Down

Autor: Prof. Jesús Flórez Beledo

Fundación Síndrome de Down de Cantabria, Fundación Iberoamericana Down21

1. ESTADO DE LA CUESTIÓN

La esperanza media de vida de las personas con síndrome de Down se aproxima a los 60 años. Esta cifra es muy superior a la que había hace 20-25 años; con todo, es claramente inferior a la de la población general y a la de la población con discapacidad intelectual que no tiene síndrome de Down. Eso quiere decir que las personas con síndrome de Down envejecen más rápidamente: muestran un envejecimiento precoz. Efectivamente, cuando tienen más de 35 o 40 años, comienzan a tener problemas propios del envejecimiento.

Ahora bien, envejecimiento precoz en el síndrome de Down no es sinónimo de enfermedad de Alzheimer. Es preciso distinguir entre ambos procesos, y considerar otro tipo de patología adicional. La enfermedad de Alzheimer implica que existe un elemento esencial, que es la demencia. Es preciso dejar clara constancia de que tanto la aparición como la evolución de enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down muestran gran variabilidad interindividual. De hecho, hay personas que no desarrollan demencia incluso a edades muy avanzadas (Zigman y Lott, 2007).

Sin embargo, el envejecimiento precoz exige también que se le preste la debida atención porque veremos personas que, a partir de sus 40-50 años, los adultos con síndrome de Down van a mostrar signos de envejecimiento físico y mental que exigirán cuidados especiales (Flórez, 2003). Y ello contrasta de forma llamativa con lo que vemos en el resto de la población en donde nos estamos acostumbrando a no “verlos viejos” hasta los 70 e incluso los 80 años.

2. ENVEJECIMIENTO PRECOZ: RAZONES BIOLÓGICAS

Diversos trabajos científicos publicados en los últimos años avalan la presencia de envejecimiento orgánico en los sistemas de la persona con síndrome de Down, incluido su cerebro. Beacher et al. (2009) han mostrado recientemente cambios degenerativos en el cerebro de adultos con síndrome de Down que no tenían demencia. Estos cambios consisten en una disminución progresiva y relacionada con la edad de todo el volumen cerebral, y especialmente en las regiones frontales (corteza prefrontal), lóbulos parietales y lóbulos temporales. En concordancia con ello, existe una expansión del volumen de los ventrículos cerebrales. Estos hallazgos complementan otros anteriores en igual sentido (Pinter et al., 2001; Teipel y Hampel, 2006).

Dado que la especificidad de estas alteraciones queda circunscrita al síndrome de Down, se considera que son consecuencia de la sobredosis génica propia de la trisomía 21. Es creencia generalizada que el principal factor responsable es la presencia de *estrés*

oxidativo. Consiste en la aparición y acumulación a lo largo de la vida de productos derivados del metabolismo oxidativo de las células, productos que son denominados **radicales de oxígeno altamente reactivos**, como son:

- aniones superóxido
- radicales hidroxilo e hidroperóxidos
- peróxido de hidrógeno

El exceso con que estos productos son sintetizados no se ve compensado por mecanismos neutralizadores, y se debe a la sobreexpresión de genes del cromosoma 21 implicados en la producción de dichos radicales. De entre varios genes, destaca el gen de la enzima superóxido dismutasa 1 (SOD1), cuya función es la canalizar los radicales de oxígeno hacia el peróxido de hidrógeno. El estrés oxidativo puede detectarse incluso en células cerebrales fetales aisladas en cultivo (Busciglio y Yankner, 1995; Pelsman et al., 2002), en macrófagos (Capone et al., 2002), fibroblastos (Busciglio et al., 2002).

Las mitocondrias de las células representan la principal fuente de producción de superóxidos; pues bien, se han demostrado serias alteraciones de proteínas mitocondriales en células de personas con síndrome de Down (Kim et al., 2000). Esto quiere decir que, a lo largo de la vida de la persona con síndrome de Down, sus células, incluidas las neuronas, están bajo amenaza permanente del estrés oxidativo, con afectación mitocondrial que erosiona la vida de la célula, facilitando su envejecimiento y muerte (Pallardó et al., 2006).

3. APARICIÓN Y PREVALENCIA DE DEMENCIA TIPO ALZHEIMER EN LA POBLACIÓN CON SÍNDROME DE DOWN

En el síndrome de Down, sospechamos que la incidencia de enfermedad de Alzheimer con sintomatología clínica podría ser similar a la de la población general pero, como media, ocurre 20 años antes que en los adultos que no tienen síndrome de Down. Deben señalarse dos hechos: a) el aumento de incidencia en la población con síndrome de Down corre pareja con la que se detecta en la población general, y b) en el síndrome de Down existe un marcado retraso en la aparición de la demencia, una vez que se han iniciado las lesiones neuropatológicas (Zigman y Lott, 2007). Hay otras causas que explican el declive en las habilidades cognitivas (como se verá más adelante) y, por tanto, es importante recordar que a las personas con síndrome de Down se habrán de evaluar estas otras posibles causas antes de aceptar que cualquier deterioro se debe a la enfermedad de Alzheimer. A pesar del hallazgo universal de las alteraciones neuronales en el cerebro, no vemos ni mucho menos

el declive funcional que cabría esperar si todos los adultos con síndrome de Down fueran a tener enfermedad de Alzheimer.

Tabla 1. Aparición y prevalencia de demencia tipo Alzheimer

Edad (años)	Población general	Población con síndrome de Down
hasta 49		8,9 %
50-54		17,7%
55-59		32,1 %
60-64	3 %	56,0 %
70-74	6 %	
75-79	12 %	
80-84	24 %	
85-89	> 45 %	

3.1. Cómo diagnosticar la causa del declive en las habilidades

No existe un test específico que diagnostique la enfermedad de Alzheimer de forma definida. Lo que da el diagnóstico es comprobar la existencia de un patrón de deterioro en la función neurológica y psicológica. El equipo sanitario médico y psicológico debe también descartar otras enfermedades y problemas que originan síntomas similares a los que se observan en la enfermedad de Alzheimer. El proceso diagnóstico es idéntico para todas las personas, tengan o no síndrome de Down.

Cuando llega un paciente adulto a causa del deterioro en sus capacidades, ha de realizarse una completa exploración médica y psicológica. En esta evaluación, se debe tener en cuenta una amplia variedad de procesos patológicos, sobre todo los que son más frecuentes en los adultos con síndrome de Down (McGuire y Chicoine, 2009).

3.2. Procesos patológicos que se deben descartar

Señalamos las otras causas de declive que **no** son enfermedad de Alzheimer:

- Depresión y otros problemas psicológicos
- Apnea del sueño
- Trastorno tiroideo
- Déficit de vitamina B12
- Enfermedades metabólicas (renales, diabetes, anomalías del calcio)

- Enfermedad celíaca
- Pérdida de audición o de visión
- Inestabilidad atlo-axoidea u otros problemas cervicales
- Cardiopatías
- Trastornos convulsivos
- Hidrocefalia con presión normal
- Efectos secundarios de los medicamentos
- Dolor crónico por diversas causas (cólicos, artrosis, etc.)

3.3. Síntomas de enfermedad de Alzheimer en los adultos con síndrome de Down

Los síntomas de enfermedad de Alzheimer que vemos en los adultos con síndrome de Down son:

- Deterioro de la memoria (en la fase temprana de la enfermedad, se afecta principalmente la memoria a corto plazo, mientras que la memoria de los acontecimientos y de las personas de tiempos pasados queda preservada. Pero en fases más tardías de la enfermedad de Alzheimer, se pierden tanto la memoria a corto plazo como a largo plazo).
- Declive en las habilidades (lo que incluye las cognitivas, como por ejemplo la lectura y el cálculo, y la capacidad para realizar las habilidades de la vida diaria como puede ser limpiarse los dientes, la higiene, etc.). El primer signo de declive es a menudo la necesidad de ser avisados o animados más frecuentemente. Inicialmente, la persona puede todavía mantener su habilidad pero necesita mayor guía o dirección.
- Incontinencia de orina y/o heces.
- Trastornos de la marcha (apraxia de la marcha) (vemos a menudo pobre equilibrio, tendencia a desviarse hacia un lado, más tarde ocurre incluso cuando está sentado, caídas).
- Modificaciones de la personalidad y psicológicas
 - depresión del ánimo
 - agresividad
 - paranoia
 - impulsividad
 - pérdida de interés por las actividades

- Convulsiones.
- Disfunción de la deglución (tragar los alimentos) (esto se puede ver como miedo a comer, debido aparentemente a la sensación de que está cambiando la habilidad para deglutir. Por lo general progresa hacia la incapacidad para deglutir sin atragantarse, o tener náuseas y arcadas, y a menudo aspiración de saliva o alimentos a los pulmones).
- Trastornos del sueño (inversión día-noche, fatiga durante el día).
- Alteración del apetito y de la sed (en su mayoría, disminuye la comida y la bebida).

En su mayoría estos síntomas se parecen a los que se observan en personas con enfermedad de Alzheimer que no tienen síndrome de Down, con excepción de las convulsiones, problemas de la marcha y dificultades de deglución. Las convulsiones tienden a ocurrir mucho más frecuentemente y en una edad más temprana en la enfermedad de Alzheimer de las personas con síndrome de Down. Si las convulsiones son recurrentes y no controlables, el deterioro es más rápido. Igualmente, es más probable que las personas con síndrome de Down pierdan más tempranamente la capacidad de andar y muestren antes la dificultad para deglutir y presenten aspiraciones en el pulmón. La aspiración será especialmente problemática si se asocia con neumonías recurrentes o con reducción de la comida y bebida.

Especialmente al principio de la enfermedad, el nivel de funcionamiento de una persona con enfermedad de Alzheimer fluctúa frecuentemente. Estas fluctuaciones se pueden ver a lo largo de varios días o semanas, o de un día para otro, o incluso en cuestión de minutos. Una determinada habilidad se irá y volverá a lo largo de estos períodos de tiempo. Conforme la enfermedad avanza, el nivel de habilidades de la persona sigue declinando y sus períodos en los que funciona mejor serán más cortos y no tan funcionales como antes.

4. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y SÍNDROME DE DOWN: RAZONES BIOLÓGICAS

¿Qué se observa en las personas con síndrome de Down? En primer lugar es de destacar la aparición temprana de en su cerebro de alteraciones neuropatológicas que son propias de la enfermedad de Alzheimer. Estas alteraciones consisten en la formación de *placas amiloides* formadas por los depósitos de una sustancia que se llama *beta amiloide*

(β A) y de *ovillos neurofibrilares* que se deben a la acumulación intraneuronal de una proteína asociada a los microtúbulos que se llama *proteína tau* (MAPT). Junto a ello aparece una pérdida neuronal de intensidad variable. Todas estas lesiones varían en intensidad y en ubicación dentro del cerebro, pero lo característico del síndrome de Down es la precocidad con que aparecen, como puede verse en la tabla 2.

Tabla 2. Neuropatología propia de la enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down: prevalencia de placas amiloides y ovillos neurofibrilares en cerebros síndrome de Down, en función de la edad (Mann, 1988)

Intervalo de edad (años)	Número de pacientes	Número de pacientes con ovillos y placas	Individuos afectados (%)
0-9	37	0	0
10-19	80	6	7.5
20-29	58	9	15.5
30-39	35	28	80.0
40-49	55	54	98.2
50-59	87	85	97.7
60-69	43	43	100.0
70-79	3	3	100.0

Sin embargo, el hecho de que aparezcan estas lesiones neuropatológicas no significa que se acompañen de demencia. La aparición de demencia dependerá probablemente de la intensidad y localización de las lesiones, es decir, de que afecten a puntos críticos del cerebro.

La sustancia β A está formada por péptidos, los principales de los cuales son el β A-40 y el β A-42, ambos formados a partir de la proteína precursora de amiloide (APP) mediante la acción de una enzimas especiales llamadas β - y γ -secretasas. La síntesis de esta proteína depende de su correspondiente gen, el *APP*, que está localizado en el cromosoma 21 y que habitualmente está sobreexpresado en el síndrome de Down al existir 3 copias del gen en lugar de 2. En consecuencia, se aprecia un exceso de contenido de la APP en la sangre de las personas con síndrome de Down muy tempranamente, y lógicamente también en su

cerebro. Numerosas investigaciones han demostrado que la presencia de β A 40-42 juega un papel prominente en la génesis de la enfermedad de Alzheimer. Así, por ejemplo, mutaciones observadas en el gen APP (p. ej., duplicación en un cromosoma) son causa de la aparición de ciertas formas precoces de enfermedad de Alzheimer familiar (Rovelet-Lecrux et al., 2006). Esto da origen a la hipótesis de la llamada cascada amiloide.

Si en la enfermedad de Alzheimer hay característicos depósitos de β A, ésta se forma a partir de la APP, y en el síndrome de Down hay exceso de APP, es fácil establecer una relación causa-efecto y responsabilizar al exceso de dosis del gen de la APP como causante primario de la precoz aparición de enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down. De hecho, en una persona con síndrome de Down que tenía una traslocación parcial del cromosoma 21 en la que faltaba el gen APP, no apareció ni demencia ni neuropatología propia de la enfermedad de Alzheimer (Prasher et al., 1998). Y en cambio, en cuatro personas con traslocación del cromosoma 21, con pocas manifestaciones propias del síndrome de Down pero el segmento traslocado contenía el gen APP, desarrollaron demencia de forma precoz (Ringman et al., 2008).

Pero las cosas no son tan sencillas. En primer lugar, si bien es cierto que los péptidos β A se forman a partir de la APP, lo normal es que esta proteína origine otro péptido distinto, el amiloide α que no es neurotóxico. Es decir, que el exceso de APP originaría un exceso de amiloide α pero no necesariamente de los β A 40 y 42 que son los tóxicos. Algo, pues, tiene que ocurrir para que se desvíe la transformación de APP hacia la producción de β A. En segundo lugar, la acumulación de β A no conduce directamente a la muerte neuronal que vemos en la EA sino que requiere la iniciación de un proceso secundario. Con otras palabras, la acumulación de β A es condición necesaria pero no suficiente para que se inicie la neuropatología propia de la enfermedad de Alzheimer. De hecho, se ha comprobado en la clínica humana que no existe una correlación entre la deposición total de amiloide y la pérdida de memoria en la enfermedad de Alzheimer. Y es que otro factor de decisiva importancia es la presencia de los ovillos neurofibrilares con MAPT.

¿Cómo interactúan el β A y el MAPT en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer? Se sabe que los monómeros de β A pueden formar especies oligoméricas solubles que ocasionan disfunción de las sinapsis sin que lleguen a ocasionar muerte neuronal; pero también estos oligómeros pueden disparar la patogenia hacia la formación de MAPT (ver más adelante), haciendo que la MAPT inicialmente soluble vaya sufriendo procesos de hiperfosforilación que terminen en un proceso de aceleración de la agregación de MAPT

insoluble y tóxica. La acumulación final de estas especies patógenas conduce a la muerte neuronal y a los correspondientes efectos cognitivos propios de la demencia.

En los individuos jóvenes con síndrome de Down (por debajo de 30 años), la acumulación de βA se manifiesta en forma de depósitos difusos sin que aparezca degeneración neurítica. Estas placas difusas son tioflavina-S negativas, indicando la ausencia de amiloide fibrilar. Con el tiempo, las especies βA extracelulares en el síndrome de Down pueden ser modificadas mediante procesos de isomerización, racemización y oxidación dando origen a formas más insolubles que terminan por formar depósitos.

El procesamiento de APP tiene lugar en el sistema de endosomas/lisosomas. Cuando se analiza la ubicación de la βA intracelular, se encuentra que su localización está en dicho sistema. Uno de los primeros rasgos que se aprecian en el síndrome de Down es la alteración del sistema endosomal/lisosomal. Incluso en un cerebro de un feto con síndrome de Down de 28 semanas de gestación se apreció engrosamiento endosómico como signo de alteración. Cabría pensar que la triplicación del cromosoma 21 con el consiguiente aumento en los productos propios de sus genes es capaz de iniciar la activación temprana y la disfunción del sistema endosómico, y de ese modo provocar la producción de βA (Cataldo et al., 2000, 2003; Nixon y Cataldo, 2006).

El factor desencadenante capaz de disparar la activación y la disfunción del sistema endosómico en las células del síndrome de Down puede ser, precisamente, la alteración del metabolismo energético que se observa en esas células. La propia sobreexpresión de APP tal como se ve en el síndrome de Down puede alterar la función de las mitocondrias, lo que a su vez favorece el incremento y acumulación intracelular de βA . Las alteraciones en el metabolismo energético mitocondrial pueden estar en la base de todo este proceso, de modo que la fuente principal de especies de oxígeno reactivo es la que contribuiría a que la proteína APP fuera procesada hacia la vertiente amiloidogénica. Existiría, pues, una estrecha relación entre la disfunción mitocondrial, la producción de radicales de oxígeno reactivo y la producción de βA .

La presencia e implicaciones del estrés oxidativo han sido estudiadas en uno de los modelos de ratón para la enfermedad de Alzheimer más fiables: el ratón triple transgénico que almacena tres transgenes críticos: el de una de las presenilinas, $PS1_{M146V}$, el de la proteína APP, APP_{SWE} , y el de la proteína tau, Tau_{P301L} [$MAPT_{P301L}$] (Resende et al., 2008). Este ratón desarrolla progresivamente placas seniles amiloides extracelulares, ovillos neurofibrilares intracelulares y alteraciones cognitivas. Primero se detecta βA intraneuronal en las regiones del cerebro cortical, y después una extensa inmunoreactividad tau en la

región CA1 del hipocampo, que va afectando progresivamente a las neuronas de la corteza cerebral conforme los animales envejecen. A pesar de la sobreexpresión equivalente de APP y tau humanos, la patología β precede en varios meses a la patología tau. Los depósitos intracelulares de β A en la corteza aparecen hacia los 6 meses de edad mientras que las alteraciones tau lo hacen hacia los 12 meses.

Pues bien, Resende et al. (2008) han observado en estos ratones triple-transgénicos un incremento en la peroxidación de lípidos, que es un marcador de estrés oxidativo, previo a la aparición de las patologías β A y tau. Este incremento de la peroxidación lipídica estaba relacionado con la depleción de antioxidantes no enzimáticos como son la vitamina E y la GSH. El estrés oxidativo aparece como un hecho temprano en el desarrollo de la EA. En el modelo de ratón, la oligomerización de β A se inicia entre los 2 y los 6 meses de edad, lo que sugiere que el estrés oxidativo observado entre los 3 y 5 meses puede ser iniciado por la presencia de β A oligoméricos. Las formas solubles de este péptido, ligandos difusibles derivados del amiloide, estimulan una formación en exceso de las especies de oxígeno reactivo. La mayor neurotoxicidad ejercida por el β A-42 en comparación con el β A fibrilar sugiere que este suceso puede ser mediado por el aumento del estrés oxidativo que conduce a la muerte celular.

En conclusión, se propone que el estrés oxidativo es un hecho precoz que desencadena la disfunción endosómica, y desplaza a la APP hacia la vía de producción de β A.

Volviendo ahora a la patogenia de la enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down, son abundantes los estudios que documentan la presencia de estrés oxidativo en diferentes órganos de las personas con síndrome de Down, incluido el sistema nervioso central (Pallardó et al., 2006). Ya las neuronas fetales de síndrome de Down mantenidas en cultivo muestran acumulación intracelular de radicales de oxígeno reactivo, incluida la peroxidación de lípidos, así como alteraciones de la función mitocondrial (Busciglio y Yankner, 1995; Busciglio et al., 2002). Y de acuerdo con la hipótesis propuesta, los cultivos neuronales obtenidos de cerebro fetal con síndrome de Down muestran alteraciones en el procesamiento del APP y acumulación de β A intracelular (Busciglio et al., 2002). De este modo, la convergencia de dos factores fundamentales que derivan de la sobreexpresión de genes en el síndrome de Down, como la producción excesiva de APP y el aumento de estrés oxidativo, conducen hacia la sobreproducción de β A la cual, a su vez, refuerza la disfunción mitocondrial y potencia la cascada amiloide (Zana et al., 2007).

Pero en la neuropatología y en la patogenia de la EA existe otro importante elemento: la proteína tau que se encuentra íntimamente ligada a los ovillos neurofibrilares. Esta proteína se caracteriza por su enorme riqueza de fosforilación que la transforma y le hace perder su flexibilidad. Pues bien, una enzima fosforilante que ha mostrado gran capacidad para fosforilar la proteína tau es la Dyrk1A, codificada por el gen *DYRK1A* presente en el cromosoma 21 y sobreexpresado en el síndrome de Down. Kimura et al. (2007) demostraron que la proteína β A, en especial la β A-42, promueve un aumento de la transcripción de *DYRK1A* en células de neuroblastoma, y esto se observa también en modelos de ratones transgénicos. La sobreexpresión de este gen hiperfosforila la proteína tau, un rasgo típico de los ovillos neurofibrilares presentes en la neuropatología Alzheimer del síndrome de Down (Liu et al., 2008).

De este modo, *DYRK1A* podría ser el eslabón patogénico entre el exceso de β A-42 y la proteína tau hiperfosforilada, que se aprecia en la enfermedad de Alzheimer. El exceso de β A podría elevar la transcripción del gen *DYRK1A* (ya sobreexpresado de por sí en el síndrome de Down), y el incremento de la enzima *DYRK1A* provocaría la fosforilación de la proteína tau (Ryoo et al., 2007).

Referencias:

- Beacher F, Daly E, Simmons A, Prasher V, Morris R, Robinson C, et al. Brain anatomy and ageing in non-demented adults with Down's syndrome: an in vivo MRI study. *Psychol Medic*, Aug 12, 2009, p1-9. doi: 10.1017/S0033291709990985.
- Busciglio J, Yankner BA. Apoptosis and increased generation of reactive oxygen species in Down's syndrome in vitro. *Nature*; 1995; 378: 776-9.
- Busciglio J, Pelsman A, Wong C et al. Altered metabolism of the amyloid β precursor protein is associated with mitochondrial dysfunction in Down's syndrome. *Neuron* 2002; 33: 677-88.
- Capone G, Kim P, Jovanovich S et al. Evidence for increased nitochondrial superoxide production in Down syndrome. *Life Sci* 2002; 70: 2885-95.
- Cataldo AM, Nixon RA, Troncoso JC et al. Endocytic alterations in human preclinical Alzheimer's disease and a trisomic mouse model of Down syndrome: implications for β -amyloidogenesis. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 293.
- Cataldo AM, Petaceska S, Peterhoff CM et al. *App* gene dosage modulates endosomal abnormalities of Alzheimer's disease in a segmental trisomy 16 mouse model of Down syndrome. *J Neurosci* 2003; 23: 6788-92.
- Flórez J. El envejecimiento de las personas con síndrome de Down. Canal Down21, 2003. En: http://www.down21.org/salud/salud/Envejecimiento_y_SD.htm
- Kim SH, Vikolinsky R, Cairns N, Lubec G. Decreased levels of complex III core protein 1 and complex V beta chain in brains from patients with Alzheimer's disease and Down syndrome. *Cell Mol Life Sci* 57: 1810-1815, 2000
- Kimura R, Kamino K, Yamamoto M, Nuripa A, Kida T, Kazui H, et al. The DYRK1A gene, encoded in chromosome 21 Down syndrome critical region, bridges between β -amyloid production and tau phosphorylation in Alzheimer disease. *Human Molec Genet* 16: 15-23, 2007.
- Liu F, Liang ZH, Wegiel J, Hwang YW, Iqbal K, Grundke-Iqbal I, Ramakrishna N, Gong CX. Overexpression of Dyrk1A contributes to neurofibrillary degeneration in Down syndrome. *FASEB J* 22: 3224-33, 2008.
- Mann DM. The pathological association between Down syndrome and Alzheimer disease. *Mechanisms Aging & Develop* 43: 99-136, 1988.
- McGuire D, Chicoine B. *Bienestar mental en los adultos con síndrome de Down. Una guía para comprender y evaluar sus cualidades y problemas emocionales y conductuales.*

- Fundación Iberoamericana Down21, Santander 2009, p. 393-407. Edición online en: http://www.down21.org/educ_psc/material/libroBienestarMental/index.html
- Nixon RA, Cataldo AM. Lysosomal system pathways: genes to neurodegeneration in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 9: 277-289, 2006.
- Pallardó FV, Degan P, d'Ischia M et al. Multiple evidence for an early age pro-oxidant state in Down syndrome patients. *Biogerontology* 7: 211-220, 2006.
- Pelsman, A., Hoyo-Vadillo, C., Gudasheva, T.A., Serdenin, S.B., Ostrovskaya, R.U., Busciglio J. GVS-111 prevents oxidative damage and apoptosis in normal and Down syndrome human cortical neurons. *Int J Devl Neuroscience* 21:117-124, 2003
- Pinter JD, Eliez S, Schmitt JE, Capone, GT, Reiss AL. Neuroanatomy of Down syndrome: a high resolution MI study. *Am J Psychiatry* 158: 1659-1665, 2001.
- Prasher VP, Farrer MJ, Kessling AM et al. Molecular mapping of Alzheimer-type dementia in Down's syndrome. *Ann Neurol* 43: 380-383, 1998.
- Ringman JM, Rao N, Po H et al. Mosaicism for trisomy 21 in a patient with young-onset dementia. *Arch Neurol* 65: 412-415, 2008.
- Resende R, Moreira PI, Proença T et al. Brain oxidative stress in a triple-transgenic mouse model of Alzheimer disease. *Free Radic Biol Med* 44: 2051-2057, 2008.
- Rovelet-Lecrux A, Hannequin D, Raux G et al. APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. *Nature Genet* 38: 24-26, 2006.
- Ryoo SR, Jeong HK, Radnaabazar C. DYRK1A-mediated hyperphosphorylation of tau: a functional link between Down syndrome and Alzheimer disease. *J Biol Chem* 282: 34850-34857, 2007.
- Teipel SJ, Alexander GE, Schapiro MB, Möller HJ, Rapoport SI, Hampel H. Age-related cortical grey matter reductions in non-demented Down's syndrome adults determined by RMI with voxel-based morphometry. *Brain* 127: 821-824, 2004.
- Zana M, Janka Z, Kálmán J. Oxidative stress: a bridge between Down's syndrome and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 28: 648-676, 2007.
- Zigman WB, Lott IT. Alzheimer's disease in Down syndrome: neurobiology and risk. *Men Retard Develop Dis Res Rev* 13: 237-246, 2007.