

SÍNDROME DE DOWN
CUADERNOS DE ACTUALIDAD, 3

Enfermedad de Alzheimer
en el síndrome de Down:

- 1. Perspectivas familiares**
- 2. Causas, algo más que amiloide**



FUNDACION
IBEROAMERICANA
DOWN21

Colección Cuadernos de Actualidad
Fundación Iberoamericana Down21
www.down21.org
Director: Jesús Flórez, M.D., Ph.D.

Enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down:

- 1. Perspectivas familiares**
- 2. Causas, algo más que amiloide**

© Fundación Iberoamericana Down21

Edita: Fundación Iberoamericana Down21
Santander 2023
Realización: Consultores Initier S.L., Santander

PRESENTACIÓN

Al mundo del síndrome de Down (SD), la intrusión de la enfermedad de Alzheimer (EA) le ha pillado desprevenido. Todavía estaba celebrando la alegría de ver que la prolongación de la vida se había hecho realidad muy recientemente. El interés por cuidar la salud y la educación del niño y del adolescente, por promover una vida activa del joven, por facilitar el despliegue de sus múltiples actividades y la autonomía en el adulto, habían centrado los intereses de padres, profesionales y responsables de las instituciones durante las últimas décadas. El deseo de mostrar ante la sociedad los indudables logros conseguidos por parte de la persona con SD había arrinconado cualquier sombra que pudiera oscurecer su imagen social. Y las advertencias —claras o veladas— de los especialistas sobre la naturaleza de un envejecimiento precoz en el SD, ahora que ya había superado buena parte de su vida adulta, y sobre el riesgo de desembocar en la EA, quedaban relegadas cuando no ocultadas. Sabemos de asociaciones que prohibieron hablar de ese tema ante una audiencia de padres.

El objetivo de lo que vamos a exponer es doble. El primero es ofrecer a los familiares, los cuidadores y los agentes sociales que atienden a la población adulta con SD una información objetiva y calculadamente sencilla sobre lo que significa la EA en el SD, la realidad de su presencia. Y lo hace confrontándola con un estudio en el que se objetivan los conocimientos (y la carencia de ellos) sobre la EA y sus consecuencias en una población claramente implicada en la atención directa a las personas con SD, como son los cuidadores. Las realidades apreciadas en ese estudio realizado en Estados Unidos, ¿en qué grado son transferibles a nuestro medio?, ¿qué nos enseñan y a qué nos apremian?

El segundo objetivo, dirigido a especialistas, es ofrecer una revisión en la que se manejan y discuten hipótesis sobre los mecanismos biológicos que concurren y son responsables de que la génesis de la EA aparezca con mayor frecuencia en el SD que en la población general y en el resto de patologías que ocasionan discapacidad intelectual. Lógicamente, el lenguaje y los conceptos empleados son complejos y exigen un conocimiento biológico elevado. El tema no deja por ello de ser fascinante, y su conocimiento puede ayudar a encontrar nuevas vías terapéuticas que palién el desarrollo y el curso de la enfermedad.

1. Enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down: Perspectivas familiares

AUTOR

Jesús Flórez¹

¹ Catedrático de Farmacología. Fundación Iberoamericana Down21.
florezj@unican.es

SUMARIO

Resumen

Parte I. Planteamiento de la situación actual

Parte II. Desarrollo de la enfermedad de Alzheimer en los adultos con síndrome de Down: perspectivas de los cuidadores

- Una experiencia previa
- Objetivos del estudio
- Conocimientos del cuidador sobre el desarrollo de EA en los adultos con SD
- Preocupación de los cuidadores sobre el desarrollo de EA
- ¿De qué modo el diagnóstico de EA impactaría la vida de los cuidadores?
- Utilización de recursos para el cuidador
- Conversar sobre la EA con un adulto con SD
- Cuestiones de la encuesta con comentario abierto

Parte III. Comentarios

- Alarmismo. Previsión. Prevención

Información y guías para familiares y cuidadores

RESUMEN

El artículo contiene tres partes. En la primera parte se ofrece una visión sobre el modo en que el mundo del síndrome de Down, familiarizado ya con la bella realidad de la vida adulta, ha reaccionado ante esta otra realidad: la presencia de la enfermedad de Alzheimer. En este contexto, el papel de los familiares y cuidadores cobra un protagonismo especial. ¿Están actualmente preparados?

La segunda parte trata de responder a esta pregunta basándose en un riguroso estudio realizado en Estados Unidos del que se ofrece un muy amplio resumen. Demuestra que existe una falta de conocimiento y conciencia, por parte de los cuidadores, sobre el riesgo de enfermedad de Alzheimer en los adultos con síndrome de Down. Y muestra cómo su desarrollo impacta fuertemente en la propia vida personal del cuidador. El estudio sugiere que los cuidadores no están recibiendo información, recursos y apoyos adecuados, necesarios para esta etapa de la vida. Es necesario, por tanto, esforzarse para ofrecer información individualizada y correcta por parte de los profesionales sanitarios y de los responsables de las asociaciones.

En la tercera parte, a la vista de la realidad española y de la ofrecida por los autores de la investigación sociológica norteamericana, el autor reflexiona y sugiere a las familias sobre la necesidad de distinguir lo que puede ser considerado como alarmismo, como prevención y como previsión. Aconseja la lectura y consulta de publicaciones actualizadas y prácticas que señalen muy bien los pasos a seguir en la atención a la persona en el transcurso de la enfermedad. Sin olvidar que “también el cuidador necesita ser cuidado”.

PARTE I. PLANTEAMIENTO DE LA SITUACIÓN ACTUAL

La bienvenida revolución en el mundo del adulto con síndrome de Down (SD), al ver prolongada tan marcadamente su esperanza de vida, nos ha traído consigo a los padres y familiares una nueva realidad: su modo de envejecer. Y ello está significando todo un conjunto de reacciones diferentes cuya gestión varía en función de cada situación personal y familiar. ¿Cómo valoramos el envejecimiento de nuestro allegado?

En principio, es una gran noticia el saber que se ha prolongado la vida de una persona desde una cifra de 20-25 años a otra de 55-60 años, dado el esfuerzo que hemos puesto en su crianza, atención, cuidados, educación, y se ha volcado en ella —y se ha recibido de ella— tanto amor. Imaginar que, superada la etapa de formación, va a desarrollar sus capacidades y va a vivir su vida en sociedad con la plenitud que sus personales características se lo permitan durante unas decenas de años, es algo que colma nuestra esperanza y nos anima a seguir invirtiendo en formación y apoyos.

Hay cuestiones, sin embargo, que las familias se plantean y pueden nublar el paisaje. ¿Cuántas comorbilidades que a veces acompañan, y en qué grado, permanecerán o aparecerán a lo largo de esa vida? ¿De qué modo los padres, que irán envejeciendo, mantendrán sus capacidades para seguir manteniendo sus apoyos con la misma intensidad y energía con que los prestaban? No hay respuesta a la primera pregunta: sin duda hay que vigilarlas, reconocerlas y seguir tratándolas con los remedios que hay a nuestro alcance. A la segunda, es evidente que las energías de los padres irán debilitándose, por lo que hay que prepararse para recurrir a múltiples instancias que presten sus respectivos apoyos: familiares, cuidadores de instituciones, centros, servicios.

Pero nos queda una última cuestión, quizá la más difícil de asimilar. Es cierto que la esperanza de vida ha aumentado sustancialmente; pero no son menos ciertas dos realidades bien comprobadas: 1) las personas con SD tienen un envejecimiento precoz, que puede iniciarse ya en la quinta decena de la vida, y 2) por su misma biología, muestran una marcada predisposición a desarrollar la demencia que define la enfermedad de Alzheimer (EA). Las reacciones que observamos ante ellas por parte de los familiares en todo el mundo, España incluida, y el modo de abordarlas, son el motivo de las reflexiones que expondré en este artículo.

A los responsables de comunicar una información objetiva y actualizada nos cuesta presentarnos ante una audiencia, especialmente de

familiares que son los primeros cuidadores, y exponer esta realidad. ¿Cuándo hacerlo en el curso evolutivo de una familia que ha tenido un hijo con SD? ¿Cómo presentarla?

Hay una reacción que nace de la incertidumbre. Porque si bien es cierto que todas las personas con SD desarrollan en su cerebro lesiones propias de la EA, visibles ya a los 40 años, no todas desarrollan los signos clínicos de la demencia, que son los que definen a la enfermedad, y pueden llegar a los 60-70 años y más con la lucidez mental propia de su edad y condición. Es inevitable, entonces, que surja el pensamiento de que la cosa no es tan grave y que bien puede ser que nuestro hijo se libre de la demencia; mejor no preocuparse.

Pero es imprescindible considerar datos epidemiológicos concretos. Los últimos datos sobre la incidencia de la EA en el SD son los siguientes:

- Se estima que en Europa hay unos 206.000 individuos con SD (en España unos 34.000); y que el 40% de las personas con síndrome de Down tiene actualmente una edad superior a los 40 años.
- Su riesgo de llegar a presentar la EA a lo largo de su vida es de $\approx 90\%$ (datos acumulativos).
- En la actualidad, es la principal causa de morbilidad y mortalidad en los ancianos con SD, cuya media de vida está en los 60 años.
- La prevalencia sube:
 - desde el 9 al 23%, entre los 35 y los 49 años,
 - al 55%, entre los 50 y los 59 años,
 - y por encima del 75%, a partir de los 60 años.
- Claramente, el diagnóstico guarda una relación con la edad.
- La media de edad a la que se verifica el diagnóstico actualmente es de 55 años, si bien a partir de los 40 años puede ya observarse un cierto declive en las áreas de la conducta y/o la cognición.

Estos datos hablan por sí solos, y nos obligan a encararlos con prudencia previsor, sean cuales sean la edad que en estos momentos tenga nuestro hijo y sus actuales circunstancias, con serenidad y buen juicio.

De entrada, parece razonable que, en función de esos datos, optemos por **conocer**. Empezando por advertir que la EA presenta especiales características en el SD que la diferencian de lo que ocurre en la población general: este hecho es fundamental.

Lógicamente, el interés y la profundidad de ese conocimiento no pueden ser los mismos en una familia en donde el hijo es pequeño y

tiene una rica vida por delante, como antes he comentado, que en otra en donde el individuo supere los 40 años.

Tampoco es idéntica la situación en la que el adulto con SD está o ha estado desarrollando una vida muy activa desde su niñez, siguiendo buenos programas formativos, con relativa autonomía, disponiendo de un empleo, frente a otra situación en la que el adulto ha requerido y se encuentra permanentemente en un alto grado de dependencia.

Pero cualesquiera que sean la situación y circunstancia, el principio fundamental no cambia: nos encontramos ante un hecho complejo con razonables probabilidades de que nos afecte, a corto o largo plazo, que va a incidir decisivamente en la vida de nuestros hijos y de quienes les acompañen en las etapas últimas de su vida. Y que por lo tanto hemos de conocer: para preverlo y prepararnos, para ayudar a detectarlo y, no menos importante, para evitar confusiones; porque hay síntomas parecidos a los de la EA que pueden ser propios de otras alteraciones que actualmente son tratables.

Es posible también que alguien piense: “para cuando mi hijo llegue a esas edades críticas, seguro que ya hay un remedio para evitar la aparición de esa enfermedad”. Sin duda, es una posibilidad que los expertos consideran que es cada vez más cercana, por cuanto hay mucha investigación esperanzadora en marcha. Pero nos encontramos todavía en una etapa inerte ante la aparición de la enfermedad. Y es posible que algunos de los remedios que se descubran deban ser aplicados justo cuando aparecen los primeros síntomas, lo que hace todavía más necesaria por nuestra parte la obligación de reconocerlos y advertirlos.

En definitiva, pues, la opción más responsable —cualquiera que sean nuestras actuales circunstancias y las de nuestro hijo— es aplicar nuestra voluntad a conocer el mundo complejo de la EA dentro del síndrome de Down. La pregunta que cabe hacerse es: ¿en qué grado las familias españolas e iberoamericanas actualmente conocen esta realidad y se preparan a afrontarla?

Es la misma pregunta que investigadores en Estados Unidos se han hecho, y han tratado de responder mediante el lanzamiento de una encuesta a un grupo heterogéneo de familias, cuyos resultados fueron publicados recientemente. Me parece útil ofrecerlos en un amplio resumen en español, por cuanto nos pueden orientar a la hora de manejarnos en nuestros países.

PARTE II. DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN LOS ADULTOS CON SÍNDROME DE DOWN: PERSPECTIVAS DE LOS CUIDADORES

Alzheimer's disease development in adults with Down syndrome: Caregivers' perspectives. Alexandra Ilacqua, Jason Benedict, Abigail Shoben, Bryan G. Skotko, Theodora Matthews, Betsey Benson, Dawn C. Allain. Am J Med Genet, Part A, 2020; 182(1): 104-114. doi: 10.1002/ajmg.a.61390.

UNA EXPERIENCIA PREVIA

En contraste con la población general, los primeros signos clínicos visibles de desarrollo de enfermedad de Alzheimer (EA) en las personas con síndrome de Down (SD) son los cambios en la personalidad y en la conducta. Estos cambios de conducta, de los que se afirma que preceden a los neurológicos (p. ej., pérdida de memoria), pueden consistir en apatía, depresión, agresión, desasosiego, retraimiento social y tozudez. Sin embargo, con independencia de la EA, la extensa lista de problemas de salud (físicos o mentales) que acompañan al propio síndrome de Down pueden provocar cambios en la conducta o la personalidad como resultado de una manifestación de los síntomas o como reacción a un tratamiento. Por eso, ser capaces de distinguir entre estos cambios de conducta y personalidad y los cambios debidos a la instauración paulatina de EA, es importante ya que muchas de estas otras condiciones médicas o psiquiátricas con síntomas parecidos a los de la EA son tratables.

Es difícil también distinguir entre el declive cognitivo relacionado con la EA frente a la discapacidad intelectual y su declive relacionado con la edad que están presentes en el adulto con SD. En conjunto, es evidente que existe un solapamiento considerable en las presentaciones clínicas de la EA y el SD. Como consecuencia de ello, se ha comprobado que los síntomas del SD tienden a ensombrear los síntomas de la EA, retrasando así el diagnóstico y su precoz tratamiento.

Aunque existe buena información para cuidadores tanto en el SD como en la EA, considerados como entidades independientes, hay una importante falta de información en relación con la toma de conciencia, el tratamiento y los recursos a disposición de los cuidadores que han de atender a las personas con el co-diagnóstico de SD y EA. Entendemos como cuidadores a los familiares y a los profesionales que atienden de diversas maneras a estas personas. Se ha demostrado que, en

el mundo de la discapacidad, el adecuado conocimiento y utilización de los recursos es muy importante a la hora de organizar su apropiada y previsor planificación. Conforme se incrementa la edad y aumenta el número de adultos con SD, la comunidad médica y sanitaria en general ha de saber abordar el tema relacionado con el envejecimiento, ofreciendo tiempo y asesoría para que los cuidadores asimilen la información y dispongan de tiempo para planificar sus recursos.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Este estudio va dirigido a dar a conocer, precisamente, las complejas necesidades y los conocimientos de un concreto grupo de cuidadores que respondieron a una encuesta. Fue dirigida a miembros pertenecientes a organizaciones sin ánimo de lucro en Ohio y a usuarios de dos Clínicas de Adultos, una en Ohio y otra en Illinois (USA). La encuesta constaba de 40 preguntas divididas en tres secciones. Las dos primeras trataban de recoger el máximo de información demográfica, tanto de los cuidadores actuales como de las personas con SD a las que atendían. Unos y otras siempre de más de 18 años. Incluía igualmente 11 preguntas sobre la actividad funcional diaria de las personas con SD.

La tercera sección exploró el conocimiento del cuidador sobre diversos aspectos concernientes al SD y la EA: Aspectos generales; la capacidad de distinguir los síntomas propios del SD y la EA; el impacto que en él había tenido conocer la relación fuerte entre ambas situaciones; 12 posibles preocupaciones relacionadas con el diagnóstico de EA en el SD; 12 posibles modos en que el diagnóstico de EA podría impactar sobre la vida del cuidador; su valoración sobre la utilidad de los recursos; qué otros recursos desearía; grado de satisfacción en sus intercambios informativos con los profesionales sanitarios. La mayoría de estas cuestiones fueron ofrecidas en la forma de escala Likert de 7 puntos (desde, por ejemplo, nada satisfecho a plenamente satisfecho).

RESULTADOS

De los 106 participantes que iniciaron la encuesta, la muestra finalmente se redujo a 89 cuidadores, en su mayoría padres de un adulto con SD (87,6%). La media de edad de los cuidadores fue de 58,2 años (entre 27 y 82, DE: 9,6). La mayoría fueron madres (89,9%) y estaban casadas (73,0%). La media de edad de los adultos con SD fue de 31,5 años (entre 18 y 63, DE: 11,3), y el 55,7% fueron varones.

La puntuación de **actividad funcional** de estos adultos, valorada por los cuidadores en escala Likert, fue de 4,18 sobre un máximo de 7. Las puntuaciones para cada una de las 11 actividades que la conforman pueden verse en la figura 1.

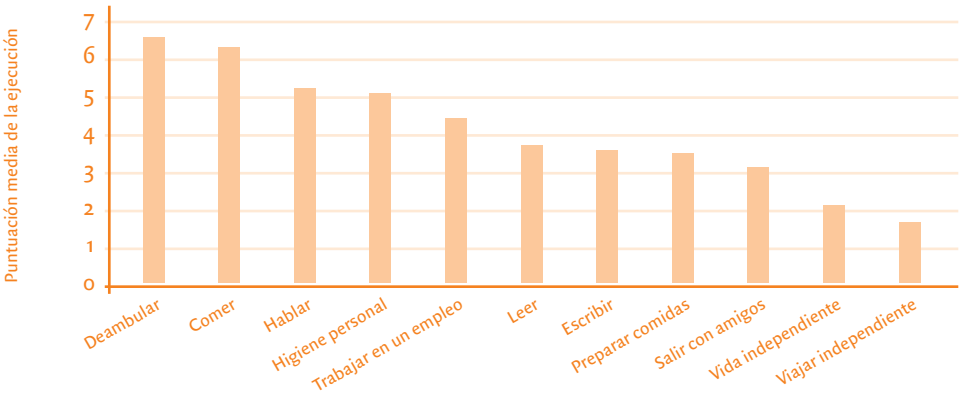


Fig. 1. Valoración media de funcionamiento para 11 actividades incluidas en la puntuación de actividad funcional (1: Nada en absoluto; 7: Muy bien).

En cuanto a la **salud**, los datos están presentados en la tabla 1.

Tabla 1. Respuestas de los cuidadores sobre los actuales problemas médicos

Problema médico	n	Sí, n (%)	No, n (%)	No sé, n (%)
Ojos/visión	87	72 (82,8)	15 (17,2)	0 (0,0)
Piel	87	48 (55,2)	39 (44,8)	0 (0,0)
Sobrepeso/obesidad	86	45 (52,3)	40 (46,5)	1 (1,2)
Tiroides	88	44 (50,0)	44 (50)	0 (0,0)
Audición	84	25 (29,8)	59 (70,2)	0 (0,0)
Cardíacos	86	23 (26,7)	63 (73,3)	0 (0,0)
Colesterol alto	86	15 (17,4)	70 (81,4)	1 (1,2)
Trastorno psiquiátrico	86	15 (17,4)	68 (79,1)	3 (3,5)
Enfermedad celiaca	85	12 (14,1)	73 (85,9)	0 (0,0)
Enfermedad neurológica	83	9 (10,8)	72 (86,8)	2 (2,4)
Autismo	86	8 (9,3)	77 (89,5)	1 (1,2)
Osteopenia/osteoporosis	83	7 (8,4)	74 (89,2)	2 (2,4)
Diabetes	85	6 (7,1)	79 (92,9)	0 (0,0)
Trastorno alimenticio	85	5 (5,9)	78 (91,8)	2 (2,4)
Presión arterial alta	86	0 (0,0)	85 (98,8)	1 (1,2)

Conocimientos del cuidador sobre el desarrollo de EA en los adultos con SD. Se les formuló tres preguntas expuestas en la tabla 2. Contestó correctamente a las tres preguntas un total de 28 cuidadores (31,5%). A dos, 38 (42,7%); a una, 21 (23,6%), y a ninguna, 2 (2,3%).

Tabla 2. Preguntas sobre el conocimiento de los cuidadores

Pregunta	n (%)
1. ¿Tienen las personas con SD mayor riesgo de desarrollar la EA?	
- Correcto ("sí")	81 (91,0)
- Incorrecto	8 (9,0)
2. ¿Desarrollarán todas las personas con SD la EA a lo largo de su vida?	
- Correcto ("no")	57 (64,0)
- Incorrecto	32 (36,0)
3.Cuál es el primer síntoma de EA más frecuente en las personas con SD?	
- Correcto ("cambios en la conducta y/o personalidad")	43 (48,3)
- Incorrecto	46 (51,7)
"Confusión" (n = 21; 45,7%)	
"Pérdida de memoria" (n = 11; 23,9%)	
"No lo sé" (n = 14; 30,4%)	

Para calibrar mejor su comprensión, se les pidió que indicaran el grado en que se sienten conformes con la siguiente afirmación: “Me siento muy seguro con mi capacidad para diferenciar los síntomas del SD frente a los de la EA”, usando una escala de Likert de 7 puntos. De los 89 cuidadores, sólo 26 (30%) afirmaron estar de acuerdo; el resto varió entre no estar de acuerdo y estar dudosos.

Preocupación de los cuidadores sobre el desarrollo de EA. Aproximadamente el 50% (n = 46) expresó estar muy preocupado / extremadamente preocupado por esa posibilidad diagnóstica. La media de puntuación fue 5,30. En conjunto la preocupación era mayor conforme la edad de los adultos aumentaba, o ascendía el número de

complicaciones médicas. Los temas de preocupación y puntuaciones alcanzadas en cada uno están expresados en la tabla 3.

Tabla 3. Medias de la puntuación para cada uno de los temas de preocupación (máx. 7)

Preocupación específica	Media de puntuación (95% CI)
Calidad de vida del adulto	6,30 (6,8-6,53)
Cambios de conducta	6,07 (5,82-6,31)
Cambios en el funcionamiento diario	6,05 (5,81-6,29)
Ser capaz de atender adecuadamente al adulto	5,98 (5,68-6,27)
Problemas de salud en el futuro	5,97 (5,69-6,24)
Cambios en la memoria	5,93 (5,68-6,19)
Cambios en temas de vivienda	5,91 (5,61-6,21)
Disponer de apoyos adecuados	5,87 (5,56-6,17)
Hallar adecuada atención médica, asistencia, recursos	5,82 (5,51-6,13)
Que el adulto sea un peligro para sí mismo	5,80 (5,48-6,11)
Cambios en la independencia del adulto	5,74 (5,44-6,04)
Tener que manejarse con los seguros médicos y sistemas legales	5,54 (5,20-5,89)

¿De qué modo el diagnóstico de EA impactaría la vida de los cuidadores? Ochenta cuidadores (89,9%) opinaron que el diagnóstico de EA ejercería “un muy fuerte impacto” sobre sus vidas como cuidadores. Los otros nueve consideraron que el impacto sería moderado/ligero o ninguno. Y curiosamente, la puntuación del impacto disminuía conforme la edad del adulto aumentaba. Las puntuaciones en función de los temas de impacto señalados en la encuesta se encuentran en la tabla 4.

Utilización de recursos para el cuidador. Sólo el 32,6% había utilizado recursos que les ofrecieran apoyo e información sobre el desarrollo de la EA en los adultos con SD; el 67,4% no habían utilizado recurso alguno. La mayoría (n = 24, 85,7%) habían utilizado folletos, panfletos o libros, pero sólo 5 (20,8%) los habían considerado como muy útiles. Para los cuidadores que no habían utilizado recursos previamente, se les preguntó qué recursos pensaban que serían más útiles y que utilizarían: el 72,4% (n = 42) respondió que

Tabla 4. Medias de la puntuación para cada uno de los temas de impacto (máx. 7)

Impacto en concreto	Media de puntuación (95% CI)
Estrés emocional	5,99 (5,76-6,22)
Cambio en el estilo de vida	5,86 (5,64-6,09)
Temas de salud (estrés, depresión, cansancio)	5,30 (4,99-5,60)
Estrés de carácter financiero	5,09 (4,64-5,36)
Tratar de equilibrar el papel de cuidador con otros roles familiares	5,00 (4,64-5,36)
Tensión en la dinámica familiar, relaciones, matrimonio, etc.	4,94 (4,62-5,27)
No poder disponer de tiempo suficiente para uno mismo	4,90 (4,53-5,26)
Cambios en la vida social	4,86 (4,53- 5,19)
Cambios o estrés en su carrera	4,83 (4,48-5,18)
Relaciones familiares más estrechas y más reforzadoras	4,70 (4,41-4,98)
Crecimiento personal	4,35 (3,97-4,73)
Ganar en el sentimiento de plenitud personal, de sentido	4,30 (3,95-4,64)

los grupos de apoyo; las conferencias y talleres educativos (n = 41, 70,7%), la literatura científica (n = 36, 62,1%); todos ellos por encima de los chats o foros on line (n = 17, 29,3%).

Conversar sobre la EA con un adulto con SD. El 95,5% (n = 85) dijeron que no lo habían conversado: porque el adulto no lo entendería, o porque era demasiado joven para preocuparle, o porque no quería causarle más ansiedad, preocupación o depresión. De los cuatro que lo habían conversado, las razones eran porque incluyeron el tema del diagnóstico en la charla con un amigo o familiar del adulto, o para que el propio adulto con SD comprendiera algunos de los cambios que estaba experimentando.

Cuestiones de la encuesta con comentario abierto. A continuación se exponen algunos comentarios representativos.

1. Si Vd. tuviera otras preocupaciones más sobre la posibilidad de diagnóstico de EA en la persona con SD a la que está cuidando, descríbalas por favor (n = 27)

1.1. “Siendo ya tan viejo, sólo espero que si fuera a suceder, las personas que terminaran por cuidar a mi hijo estuvieran bien cualificadas y no hicieran nada que hiriera a mi hijo. He luchado tanto durante toda su vida por su inclusión que no puedo pensar que terminara su vida en una situación institucionalizada”.

1.2. “No quiero que quede a merced de cuidadores que nunca la amarían como yo la amo. No sé durante cuánto tiempo podré atender a sus cuidados”.

1.3. “Muy preocupado por la frustración que se desarrollaría en la persona cuando cobre conciencia de su deterioro en sus capacidades, especialmente las cognitivas”.

2. Si Vd. dispusiera de otros modos en los que creyera que el diagnóstico de EA en la persona a la que cuida impactarían en su vida como cuidador, descríbalos (n = 16).

2.1. “Bien: si vivo lo suficiente como para ver a mi hija en esta fase de su vida, ese sería también el final de la mía. He esperado desde su comienzo ser capaz de cuidarla hasta su muerte, y temo en un futuro en que sufra y se sienta frustrada y que nadie la cuide y la quiera y conozca como yo”.

2.2. “Un sentimiento de abatimiento y una crisis espiritual de pensar que esto no es justo”.

2.3. “Creo que afecta a mi propia vida tremendamente. Tengo artritis reumatoide. Debido a la cantidad de tiempo que dedico a atender a mi hermana, he tenido que olvidarme de mi dolor y tratamiento. Me desgasta y sé que mis articulaciones se destruyen. Recibo gran apoyo de mi marido, pero limitado de mis hermanos”.

3. Por favor, indique otros recursos adicionales que pueda considerarlos útiles (n = 2; no habían utilizado ninguno previamente).

3.1. “Si mi hijo tuviera Alzheimer, agradecería mucho disponer de toda la información que se nos pudiera brindar a su cuidado y a mí como madre”.

3.2. “La medicación para los síntomas, lo antes posible”.

4. Por favor haga una lista de los recursos adicionales que haya utilizado (n = 6)

4.1. “Compartir la información con otras familias”.

4.2. “Puesto que mi hija sólo tiene 25 años, no he hecho toda la investigación que haré cuando sea mayor. Confío en que, con toda la nueva energía que se está volcando en la investigación, se nos ofrezca mejores opciones”.

4.3. “La Down Syndrome National Convention”.

5. Describa por favor cualquier otro recurso adicional que, a su juicio, ayudarían para responder a las preguntas que pueda hacer sobre la EA en un adulto con SD (n = 9)

5.1. “Desesperadamente quisiera contar con un grupo de apoyo al que pudiera acudir. No encuentro ninguno. Es como si estuviéramos enseñando a cualquier otro sobre el síndrome de Down, y su probabilidad de que presenten EA”.

5.2. “¡Los profesionales necesitan más experiencia y conocimiento sobre el envejecimiento en el SD! ¡¡De lo más importante!! El proceso del envejecimiento y aparición de demencia no son una broma en absoluto, y si aparecen otros problemas médicos, resulta muy duro para la persona y su cuidador.

5.3. “Grupos de apoyo on line para cuidadores y familias de personas con SD y EA. Listado de apoyos residenciales apropiados y opciones en diversas localizaciones. Ayudas para crear sitios apropiados de vivienda y apoyos”.

6. ¿Qué detalles sobre su diálogo con el profesional sanitario le hicieron puntuar su nivel de satisfacción en el modo en que Vd. lo hizo (n = 26)?

6.1. “Me sentí como si supiera más gracias a mis búsquedas en Internet».

6.2. “Vivimos en un área rural muy pequeña. No hay profesionales médicos que hayan tenido experiencia adecuada o formación en la situación de EA en el SD. Para encontrar alguno que la tuviera tendríamos que recorrer 100 millas”.

6.3. “Su PCP está bien informado, es cuidadoso y gasta su tiempo en educarme. Dispone de todo el tiempo necesario que necesite para atender a mis preocupaciones, y seguirá conmigo si le necesito.

7. Gracias por disponer de su tiempo para completar esta encuesta. Por favor utilice el resto del espacio para cualquier pregunta, preocupación o comentario que desee hacer, una vez que el cuestionario ha terminado (n = 29).

7.1. “Mi hermana ha estado a mi cuidado durante los últimos 12 años. Me he sentido como si estuviera aislada en una isla. Debe haber más grupos de apoyo, recursos y dirección médica profesional que atienda a las personas ancianas con SD...”.

7.2. “Confío en que esto ayude a desarrollar un plan de acción que se utilice para diagnosticar y tratar el Alzheimer en las personas con SD”.

7.3. “Esto para mí es sólo relativamente nuevo. Por lo que entiendo, sólo últimamente está siendo estudiado por la comunidad científica. Tengo un pariente ya mayor y a punto de llegar a lo profundo de esa enfermedad. Y como persona que ha observado las etapas de su declive en espiral durante años, y padre de un hijo con SD, siento que puedo corroborar los síntomas y las conductas en los dos. Es tremendo”.

El estudio muestra la diferencia que existe, a nivel de conocimientos, entre los cuidadores y los que proporcionan servicios: casi el 52% de los cuidadores no sabían identificar a los cambios de conducta y personalidad como los síntomas más frecuentes en la EA de un adulto con SD. Ya se ha dicho anteriormente que los síntomas de SD ensombrecen y en parte se solapan con los de la EA, y si los cuidadores no saben que hay un mayor riesgo de EA, es razonable que no los identifiquen como tales y piensen que simplemente se trate de un agravamiento en su SD. De ahí la necesidad de mejorar la educación de cuidadores y profesionales para que identifiquen tempranamente en los adultos con SD el deterioro o declive que pueda aparecer en sus formas de conducta y de razonamiento. Es también significativo que el 36% de los cuidadores desconocía que no todas las personas con SD desarrollan los síntomas de la EA y pensaban que era absolutamente inevitable.

No obstante, fue evidente la preocupación que tenían por el hecho de que su allegado pudiera desarrollarla: el 83% la expresó aunque en grado diverso. El punto más preocupante para este grupo fue la calidad de vida de los afectados. El impacto de conocer esta realidad fue mayor en los cuidadores de los individuos más jóvenes; quizá esto se deba a que los cuidadores de los adultos mayores ya estaban apreciando algunos síntomas propios del envejecimiento precoz.

Curiosamente, la mayoría de los cuidadores no habían utilizado todavía ninguno de los recursos existentes para tener más información.

Sin embargo, les gustaría disponer de grupos de apoyo, folletos, talleres educativos o literatura científica. En la era actual de la comunicación inmediata y fácil de obtener, quizá la gente espera a tener el problema delante para hacer uso de la información. Existe una magnífica guía para cuidadores publicada por la National Down Syndrome Society, pero parece estar poco anunciada y menos disponible de lo que se necesitaría.

Conclusión

Nuestros datos confirman resultados previos que indican que existe una falta de conocimiento y conciencia, por parte de los cuidadores, sobre el riesgo de EA en los adultos con SD. El tema de desarrollo de EA es claramente un área de intensa preocupación para los cuidadores e impacta fuertemente su propia vida personal. El estudio sugiere que los cuidadores no están recibiendo información, recursos y apoyos adecuados, necesarios para esta etapa de la vida. Es necesario esforzarse para ofrecer información individualizada y correcta, algo que deben considerar muy seriamente los profesionales sanitarios y los responsables de las asociaciones y grupos de apoyo.

PARTE III. COMENTARIOS

A mi juicio, la realidad que muestra este estudio en Estados Unidos no difiere sustancialmente de la realidad española. La introducción de la EA en el mundo del SD le ha cogido desprevenido, por sorpresa. Tampoco es de extrañar. La prolongación de la vida se ha hecho realidad muy recientemente. El interés por cuidar la salud, el desarrollo y la educación del niño y del adolescente, por promover una vida activa del joven, por facilitar el despliegue de sus múltiples actividades y la autonomía en el adulto, han centrado los intereses de padres, profesionales y responsables de las asociaciones e instituciones. El deseo de mostrar ante la sociedad los logros y la riqueza de la persona con SD, hecha realidad en vídeos, artículos, conferencias, películas, ha arrinconado cualquier sombra que pudiera oscurecer la imagen social que tanto cuesta iluminar ante una sociedad cargada de prejuicios.

Son varios los puntos a considerar basados en las experiencias vividas hasta ahora.

Alarmismo. Una de las más frecuentes reacciones que he observado frente a la exposición fría y objetiva de datos es la acusación de

alarmismo. “No es para tanto”. “Hay muchas personas con SD que no desarrollan la EA”. “Conozco a una persona de más de 70 años que se encuentra perfectamente”. “En mi asociación hay varias personas de más de 40 años que no muestran declive alguno”. Hay una resistencia previa a aceptar las cifras epidemiológicas, por bien fundamentadas que estén. Surge el elemento que constantemente perturba nuestra aproximación al SD: la extrema individualidad que muestra cada persona en su evolución biológica y sus características, de modo que preferimos fundamentarnos en nuestra limitada casuística frente a la visión global de la población. Cuando hablamos de medias y medianas, es evidente que incluimos la ineludible dispersión de los datos; y que, en nuestro caso, la manifestación clínica de la EA puede iniciarse en algún individuo ya a los 43 años, y en otro no hacerlo hasta los 60, o no aparecer en absoluto (en ocasiones porque alguna de sus otras comorbilidades han acortado su vida).

Previsión. Se trata de prever, que no es lo mismo que prevenir. La información actualizada, base del conocimiento, tiene como objetivo fundamental la preparación serena ante una realidad contrastada, con el fin de tener dispuestas las medidas más oportunas en cada momento que se deben aplicar en una evolución que es bien conocida. Esta información permite:

- 1) Diferenciar lo que son síntomas de un envejecimiento precoz, o de una comorbilidad (p. ej., depresión, hipotiroidismo, dolor crónico no informado debido a alguna otra dolencia, etc.) que puede ser tratada adecuadamente, frente a lo que son síntomas propios del inicio de una demencia que, en el caso del SD, suelen aparecer de manera atípica y confusa. Es ahí donde adquiere todo su valor el recurso a los biomarcadores fiables que ayudan a establecer el diagnóstico diferencial (Flórez, 2019; Neale et al., 2018).

- 2) Tener preparadas las medidas y disposiciones oportunas para, en su caso, hacer frente a las necesidades que conlleva la aparición de la demencia. Estas medidas son de carácter muy diverso: médico, emocional, económico, legal.

- 3) Dada la tendencia a promover la vida independiente, la actitud previsoras nos obliga, a partir de cierta edad, a extremar la vigilancia debida para detectar y constatar cambios que pueden sutilmente iniciarse y afectar de modo creciente el desarrollo de la vida social y laboral.

- 4) Como corolario de todo lo anterior, la previsión incluye el seguimiento y análisis periódico del modo y grado con que las características individuales —físicas y mentales— van evolucionando a partir de

los 40 años. Ésta es una clave fundamental en el marco de la atención global e inteligente que los cuidadores han de ejecutar.

Prevención. Porque sabemos prever, tratamos de prevenir. ¿Es posible prevenir la EA? ¿También en el SD? La contestación presenta diversos matices.

Nos movemos en un terreno resbaladizo porque es incierto. Son abundantes las recomendaciones que se proponen a la población general para que, conforme avancen los años, las personas sigan ejercitando la mente y el organismo. Existen numerosos programas esmeradamente elaborados cuyo objetivo es mantener en el mayor grado y tiempo posibles la actividad cerebral y la energía física. No cabe duda que todo ello beneficia la calidad del envejecimiento; si ello realmente evita o, al menos, retrasa la aparición de las lesiones cerebrales responsables de la aparición de la EA es más difícil de asegurar.

Lo mismo cabe decir de la evolución hacia la demencia en el SD. Hay una nueva generación de personas que durante toda su vida han mantenido una rica actividad mental y física. Aceptada y recomendada una jubilación precoz en su puesto laboral, y participando en el seguimiento sistemático señalado en el punto 4) antes señalado, están siendo introducidas en programas específicos de ejercitación de actividades mentales y físicas. Con ellos, se asegura su bienestar global. Queda por ver si con ello se ejerce una real acción preventiva; es decir, si mejoran las actuales estadísticas en cuanto a la prevalencia, edad de diagnóstico, inicio de la sintomatología, etc.

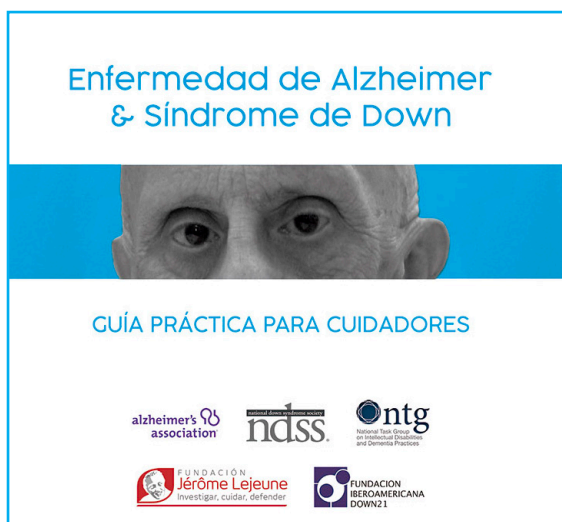
No podemos dejar de mencionar la posibilidad de que se consiga realmente prevenir la EA por métodos farmacológicos. Los intentos por encontrar la vacuna que evite la formación de las sustancias tóxicas responsables de su aparición son constantes, y eso sería válido para la población con y sin SD. El último –o penúltimo, nunca se sabe– es la aparición del producto Lecanumab, un anticuerpo monoclonal IgG1 que se fija con alta afinidad a las protofibrillas de amiloide A β y favorece así su eliminación en el cerebro (van Dyck et al., 2023). En tal caso, estaría abundantemente justificado el esfuerzo por detectar el más mínimo signo de comienzo de demencia, distinguiendo sus síntomas iniciales de los propios del síndrome de Down o de algunas de sus comorbilidades, con el apoyo de la detección de biomarcadores.

Información y guías para familiares y cuidadores

Los familiares y cuidadores de una persona con SD y enfermedad de Alzheimer necesitan disponer de una buena Guía práctica que asegure y responda a las necesidades de conocimiento que hemos formulado.

El conocimiento, en la compleja realidad humana, es nada si no va dirigido de alguna manera al servicio de esa realidad.

Con ese objetivo bien definido, tres instituciones de Estados Unidos –*Alzheimer’s Association, National Down Syndrome Society y National Task Group on Intellectual Disabilities and Dementia Practices*– ajustaron y aglutinaron su experiencia para, desde sus respectivas competencias, elaborar una guía que fuera muy práctica y, al mismo tiempo, muy profesional al servicio de los familiares y cuidadores que tienen a su cargo una persona con SD y EA. El trabajo fue dirigido por la Dra. Julie Moran y colaboraron diversos profesionales y familiares con experiencia de haber servido a personas con ambas condiciones. Se propuso ofrecer sugerencias sobre cómo evaluar con cuidado y reflexión los cambios que se puedan ir observando en el curso del envejecimiento, y servir de guía sobre cómo adaptar y progresar dentro de una prestación de servicios siempre cambiante, una vez que se ha hecho el diagnóstico.



La guía apareció en el año 2017. Fue traducida al español por la *Fundación Iberoamericana Down21* y ofrecida gratuitamente online en 2018, y posteriormente fue publicada en versión impresa por la Fundación Iberoamericana Down21 y la Fundación Jérôme Lejeune, de la que ya se han hecho dos ediciones. Para quienes lean este folleto y se encaren con un diagnóstico de EA por primera

vez, la guía trata de servir como recurso al que volver una y otra vez, ya que con el tiempo surgen preguntas y problemas diferentes en las tareas de atención. Quienes están cuidando a una persona en la fase intermedia o tardía de la enfermedad y aportan ya con ellos su propia experiencia y conocimiento en la práctica diaria, quizá encuentren aquí información que ilumine la puesta en marcha de nuevas realizaciones o conexiones. Quienes hayan perdido a un allegado con SD y EA, pueden ver una nueva luz sobre alguna pregunta que no haya tenido respuesta en su día, o les dé ideas para servir de apoyo a otros cuidadores, o les ayude a cerrar definitivamente un proceso indudablemente difícil. Para los lectores que están envejeciendo bien y con salud, o están entrando en la edad adulta, este folleto intenta dotar a cada uno de capacidad para dar pasos proactivos que mejoren y optimicen la salud física, emocional y cognitiva, con vistas a un largo y vibrante futuro.

En resumen, los objetivos señalados en su texto son:

- Ofrecer una guía proactiva y práctica sobre cómo buscar ayuda si se notan cambios tempranos, de modo que se realice la evaluación de una posible EA en la persona con SD de forma cuidadosa y certera.
- Capacitar a las familias y cuidadores con un conocimiento práctico y directamente aplicable, que les ayude a optimizar el bienestar del individuo con EA.
- Dotar de energía, desahogo y apoyo a los individuos, familias y cuidadores, en un itinerario que ha de ser compartido y significativo, una vez hecho el diagnóstico.



- Destacar la importancia que tiene el honrar la esencia de la persona con SD a lo largo de toda su vida, y en especial una vez que se ha hecho el diagnóstico de EA.

Down España ofreció en 2022 una guía titulada: “Vida adulta y Envejecimiento en el síndrome de Down: El papel de las asociaciones y los equipos profesionales”. La guía ha sido elaborada por la Comisión de Envejecimiento de la Red Nacional de Vida Independiente de Down España en el marco del Programa “Mayores Activos. En su último capítulo aborda la presencia de la EA.

En la Downciclopedia, se puede consultar gratuitamente abundante material informativo en español sobre el envejecimiento y la EA en el SD en su página: <https://www.downciclopedia.org/areas/envejecimiento/3109-material-disponible-sobre-envejecimiento.html>.

BIBLIOGRAFÍA

Flórez J. 2019. <https://www.downciclopedia.org/envejecimiento01/nuevo-biomarcador-para-detectar-alzheimer-en-el-sindrome-de-down.html>

Neale N, Padilla C, Fonseca LM, Holland T, Zaman S. Neuroimaging and other modalities to assess Alzheimer’s disease in Down syndrome. *NeuroImage: Clinical* 2018. 17: 263-271.

Van Dyck CH et al. 2023. Lecanemab in Early Alzheimer’s Disease. *N Engl J Med* 388:9-21. DOI: 10.1056/NEJMoa2212948

2. Enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down: Causas, algo más que amiloide

Beyond amyloid: Immune, cerebrovascular, and metabolic contributions to Alzheimer disease in people with Down syndrome.

Neuron 110, July 6, 2022. <https://doi.org/10.1016>

AUTORES

Alessandra C. Martini¹, Thomas J Gross², Elizabeth Head¹, Mark Mapstone³

AFILIACIONES

¹ Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of California, Irvine, Irvine, CA 92697, USA.

² Department of Neurology, University of California, Irvine, Irvine, CA 92697, USA.

³ Department of Neurology, University of California, Irvine, Irvine, CA 92697, USA.
E-mail: mark.mapstone@uci.edu.

SUMARIO

Resumen

Introducción

Envejecimiento y duración de la vida

Contribuciones del sistema inmunitario y de la inflamación

a) Sistema inmunitario

b) La neuroinflamación

Patología cerebrovascular en el SD

La “diabetes tipo 3” y el metabolismo lipídico en el SD y la EA

Metabolismo cerebral de la glucosa – una medida de la disfunción metabólica

¿Cómo contribuye la trisomía 21 a la disfunción metabólica en la SD-EA, más allá del papel del APP?

Dishomeostasis bioenergética: ¿Causa o consecuencia del SD y EA?

Conclusiones

Bibliografía

Comentario

RESUMEN

Las personas con síndrome de Down (SD) tienen mayor riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer (EA), probablemente debido a las predisposiciones genéticas derivadas de la trisomía 21. Estas predisponen incluyen necesariamente la triplicación del gen de la proteína precursora de amiloide (APP), pero también de otros genes del cromosoma 21 que aportan riesgo, bien sea directamente o a través de sus interacciones con genes de otros cromosomas.

Analizamos los datos que demuestran que múltiples genes del cromosoma 21 están relacionados con la disfunción metabólica propia del SD. Las vías que se ven disreguladas, como consecuencia, abarcan a: el sistema inmune, que lleva a la inflamación crónica; el sistema cerebrovascular que lleva a la perturbación de la barrera hematoencefálica (BHE); y el metabolismo energético celular, que promueve el estrés oxidativo.

Combinados, todos estos trastornos pueden producir un estado biológico precario que, en presencia del amiloide acumulado, desencadena la cascada patofisiológica de la EA en las personas con SD. Lo trascendental es que los instrumentos conductores que dirigen esta disfunción pueden convertirse en las dianas de futuros ensayos clínicos sobre intervenciones de tipo farmacéutico o de estilos de vida.

INTRODUCCIÓN

La primera alusión a que existiera una asociación entre el síndrome de Down (SD) y la enfermedad de Alzheimer (EA) fue propuesta en 1876 por John Fraser y Arthur Mitchell (Fraser y Mitchell, 1876), décadas antes de que Alois Alzheimer (1906) describiera la enfermedad de Alzheimer. La evidencia para esta asociación se hizo más fuerte cuando George Jervis (1948) describió la presencia de placas seniles en tres jóvenes adultos “mongoloides”. En 1987 se describió que un gen asociado al desarrollo de la EA familiar se encontraba en el cromosoma 21 (Goldgaber et al., 1987; Giennery Wong, 1984). La caracterización del cDNA codificador del amiloide cerebral tuvo lugar en 1987 (Goldgaber et al., 1987; St George-Hyslop et al., 1987). En el año 2000, se consiguió la secuenciación completa y ello aceleró la investigación sobre el SD (Gardiner y Davisson, 2000; Hattori et al., 2000). Los recientes avances en medicina y nuestra comprensión de los factores asociados con este síndrome han mejorado significativamente la calidad de vida y ampliado la esperanza de vida de las personas con SD, desde 12 años en 1949 a más de 60 en la actualidad (de Graaf et al., 2017b; Penrose, 1949). Sin embargo, ya que el aumento de la edad es el factor de riesgo más potente para la aparición de la EA, lo que se ha visto es un aumento en la prevalencia de EA en el SD (SD-EA). La sobreexpresión del gen *APP* (proteína precursora de β -amiloide) perteneciente al cromosoma 21 ocasiona un aumento en la producción de β -amiloide ($A\beta$) que es probablemente una de las principales causas del aumento de riesgo de EA en esta población (Doran et al., 2017; Prasher et al., 1998). Las personas con SD muestran biomarcadores en sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR) que concuerdan con las observaciones descritas tanto en la EA familiar autosómica dominante (ADAD) como en la EA esporádica de inicio tardío (LOAD). El estudio de la EA en las personas con SD tiene la especial ventaja de ofrecer un patrón característico relacionado con la edad de una neuropatología que va surgiendo e iniciándose en la niñez, y de ese modo nos permite investigar la aparición temprana de la disfunción que aparece en vías específicas que pueden contribuir a la patogenia de la EA. Estas modificaciones podrían sugerir comparaciones entre la SD-EA y el envejecimiento anormal observado en la ADAD y LOAD. Sin embargo, a diferencia de estas otras poblaciones clínicas, la personas con SD muestran a lo largo de su vida patrones en el desarrollo cognitivo y neurobiológico diferentes de los observados en la población euploide.

ENVEJECIMIENTO Y DURACIÓN DE LA VIDA

Las estadísticas de finales de los 90 sugerían que a partir de los 35 años, las tasas de mortalidad se duplicaban cada 6,4 años en la población con SD mientras en el resto de la población lo hacía cada 9,6 años (Strauss y Eyman, 1996). La media y mediana de edad de la muerte ha aumentado significativamente 3,75 veces en los últimos 40 años (Presson et al., 2013). Esta estadística sigue mejorando, estimándose en 2010 que el 28% de personas con SD viven más de 40 años, en comparación con el 4% en los 1959 (de Graaf et al., 2017b). Unos estilos de vida más ricos en su globalidad, el tratamiento de las comorbilidades acompañantes y la mejor atención médica a los niños y adultos con SD son responsables de esta ampliación en la duración de su vida así como de su calidad (Bittles et al., 2007; Glasson et al., 2002). De hecho, el número de personas con SD mayores de 40 años sigue aumentando rápidamente (de Graaf et al., 2017a, 2017b, 2021). Por tanto, en las próximas décadas habrá una creciente necesidad de abordar los temas de salud asociados a la edad y, en particular, el desarrollo de la EA en esta población vulnerable.

Aunque todas las personas con SD con trisomía 21 completa muestran una neuropatología propia de la EA para la edad de 40 años, hay aproximadamente un retraso de unos 10 años, como media, hasta que aparecen los rasgos clínicos de la demencia (entre 53 y 55 años) (Fortea et al., 2020; Sinai et al., 2018). Y es de notar que existe un subgrupo de personas con SD, entre un 10 y 15%, que alcanzan más de 60 años sin signos de demencia (Fortea et al., 2020; Schupf y Segieversky, 2002; Sinai et al., 2018). Existe un gran interés por identificar los factores que influyen sobre el comienzo de la demencia clínica porque estos modificadores pueden ser dianas para las intervenciones farmacológicas o en las de estilos de vida (Karmiloff-Smith et al., 2016). Las personas con SD tienen mayor prevalencia de varias patologías corrientes, como son el hipotiroidismo, el alto IMC/obesidad, el colesterol alto, la apnea de sueño y otros trastornos de sueño (Cody et al., 2020), y trastornos metabólicos como es la diabetes, patologías que se sabe que afectan el riesgo de EA y demencia en la población general (Capone et al., 2018, 2020; Tsou et al., 2020). A la inversa, hay factores de protección que históricamente han sido poco apreciados (Alic et al., 2021). Por ejemplo, las personas con SD muestran tasas menores de hipertensión y de aterosclerosis (Draheim et al., 2002; 2010; Murdoch et al., 1977), que contribuyen de forma típica a la disfunción cerebrovascular y la consiguiente vulnerabilidad en un envejecimiento patológico. Nosotros y

otros autores proponemos que son múltiples las etiologías que predisponen a las personas con SD a tener un aumento de riesgo que puede estar mediado, en parte, por una disfunción metabólica sistémica que incluye la dishomeostasis del sistema inmune, la inflamación, la patología cerebrovascular y los déficit metabólicos celulares, tal como se esquematiza en la figura 1.

CONTRIBUCIONES DEL SISTEMA INMUNITARIO Y DE LA INFLAMACIÓN

a) Sistema inmunitario

Ya durante el desarrollo fetal se aprecia una disregulación del sistema inmunitario en el SD. Por consiguiente, las personas son muy susceptibles de desarrollar ciertas alteraciones en su salud que incluyen las enfermedades autoinmunes, trastornos hematológicos y autoinmunes de la piel entre otras (Aversa et al., 2015; Ram y Chinen, 2011; Verstegen y Klusters, 2020). De manera importante, destaca el alto riesgo de enfermedades infecciosas, especialmente del tracto respiratorio (Bloemers et al., 2010a; Chan et al., 2017), que cursan por lo general con un aumento de las tasas de hospitalización y mortalidad (Beckhaus y Castro-Rodríguez, 2018; Pérez-Padilla et al., 2010). En el cromosoma 21 se encuentran varios genes relacionados con la inmunidad, como son *ITGβ2*, *IFNAR1*, *IFNGR2*, *ICOSL*, *AIRE*, etc., lo que hace sugerir que exista una alteración en la expresión y la función de las células inmunes especializadas y mediadores en el SD (Satgé y Seidel, 2018; Wilcock y Griffin, 2013), parecido a lo que se observa en el envejecimiento de la población general.

Las diferencias en los parámetros inmunitarios que muestran las personas con SD pueden afectar tanto a la inmunidad innata como a la adquirida (Aiello et al., 2019; Fulop et al., 2017; Gensous et al., 2020; Goronzy y Weyand, 2019; Huggard et al., 2020). El timo es un órgano especializado en la maduración de las células T. Los linfocitos T, divididos en células CD4+ y CD8+, son componentes clave de del sistema inmune adquirido (Germain, 2002; Laidlaw et al., 2016). En el SD, se sabe que el timo es más pequeño, hipocelular y tiene una reducción de timocitos maduros (Murphy y Epstein, 1990, 1992), mientras que en la periferia, el menor número de linfocitos y células T reguladoras (Tregs) podrían aumentar la propensión a las enfermedades autoinmunes (de Hingh et al., 2005; Marcovecchio et al., 2019). Se ha descrito en el SD la reducción en el número de las células T CD4+ circulantes, la inver-

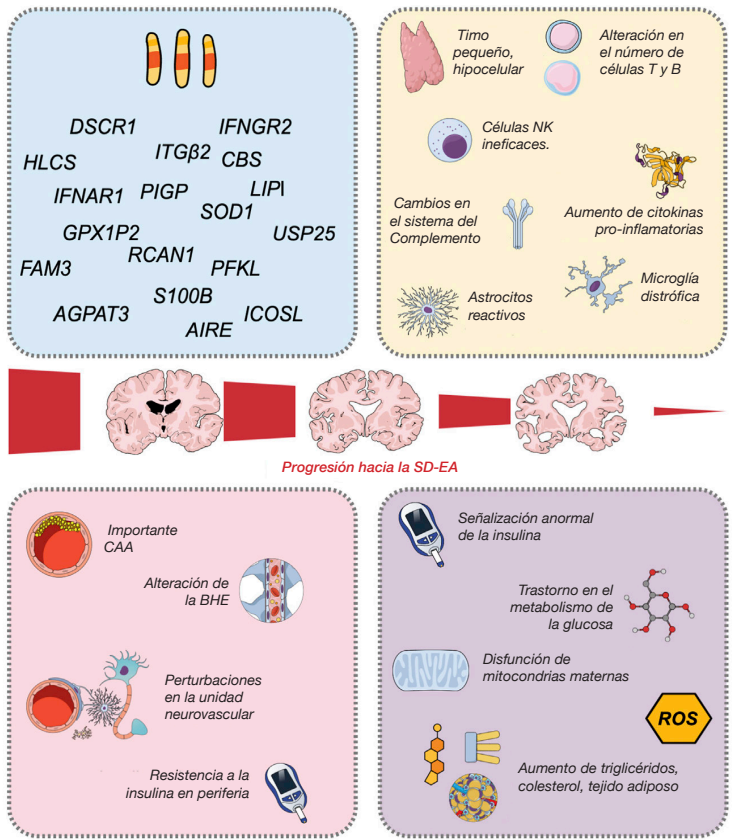


Figura 1. Sistemas y mecanismos que se encuentran alterados en el síndrome de Down y conducen hacia el SD-EA.

Genes relacionados con el sistema inmune y el metabolismo codificados en el cromosoma 21 pueden derivar hacia (y potencialmente explicar) las alteraciones en la expresión y función de células y mediadores en el SD. Las alteraciones en el sistema inmune innato y adaptado, y la respuesta inflamatoria se ven compendiadas en a) una glándula tímica más pequeña e hipocelular; b) alteraciones en el número de linfocitos B y T; c) aumento en la propensión a padecer enfermedades autoinmunes; d) cambios en la función y recuento de las células citotóxicas naturales (NK); e) sobreexpresión de citoquinas inflamatorias; aumento de C1q en el cerebro y déficit de factores complementarios en la sangre; f) cambios en el fenotipo de células esenciales como son la microglía y los astrocitos. En el sistema vascular, la angiopatía amiloide cerebral es un componente crítico en la patogenia de la EA y aparece frecuentemente en las personas con SD. Sus consecuencias pueden consistir en la alteración de la barrera hematoencefálica y de la unidad neurovascular. La disregulación de la señalización de la insulina y del metabolismo de la glucosa son hechos que se observan tempranamente en el desarrollo de la SD-EA. Por último, la disfunción materna de las mitocondrias, la dishomeostasis de los radicales libres de oxígeno y los factores de riesgo dismetabólico, representados por el aumento de triglicéridos, colesterol y adiposidad, pueden promover también el desarrollo de la EA en el SD.

sión de la relación CD4+/CD8+, y trastornos en otras subpoblaciones de células T (Barrena et al., 1993; Cossarizza et al., 1990; Guazzarotti et al., 2009; Pellegrini et al., 2012). Más recientemente, se ha descrito en adultos con SD una mayor expresión de marcadores de activación y envejecimiento de las células T CD8+, junto con un aumento en la diferenciación de las células CD4+ e hiperproducción de citoquinas relacionadas con la autoinmunidad (Araya et al., 2019; Schoch et al., 2017). Ante la presentación de antígenos, los linfocitos B proliferan, se diferencian y producen los anticuerpos de defensa, al tiempo que retienen la memoria para reaccionar de nuevo rápidamente ante la siguiente exposición de esos mismos antígenos. Los adultos con SD muestran niveles mayores de colonias de células B diferenciadas en asociación con la inflamación y autoinmunidad (Waugh et al., 2019). En general, en el SD existe una reducción en el número de células B circulantes, particularmente durante la juventud, si bien existen diferencias en sus niveles entre los diversos trabajos, que pueden estar relacionadas con las diferencias en el tamaño de las cohortes estudiadas (Casetti et al., 2015; Cetiner et al., 2020; Dieydonne et al., 2020; Farroni et al., 2018; Verstegen et al., 2014). En conjunto, la disregulación inmunitaria global, la reducción en células B de memoria y los cambios en las inmunoglobulinas pueden afectar directamente la respuesta de las personas con SD a las vacunaciones (Carsetti et al., 2015; Valentini et al., 2015) y deslizarse hacia unos resultados peores provocados por infecciones virales, incluidas las causadas por SARS-CoV2 (COVID-19) (De Toma y Dierssen, 2021; Espinosa, 2020; Huls et al., 2021; Illouz et al., 2021).

Recientemente, se han descrito alteraciones en la homeostasis del hierro vinculadas al aumento de la expresión de citoquinas y de la hormona hepcidina en personas con SD-EA, que sugieren mecanismos compartidos entre el aumento de la susceptibilidad a las infecciones y la neurodegeneración (Raha et al., 2021). Los cambios en el sistema inmune innato concuerdan con la disregulación inmune global en el SD. Los estudios recientes sugieren que las personas con síndrome de Down tiene un recuento menor de granulocitos, de células dendríticas mieloides (Bloemers et al., 2010b) y un aumento de los monocitos inflamatorios (Waugh et al., 2019). Los estudios sobre las células citotóxicas (killer, NK) son contradictorios pero tienden a demostrar que aumentan en niños y adolescentes con SD (Cetiner et al., 2010; Schoch et al., 2017), y se acompañan de hiperreactividad al interferón- α (IFN- α) en los adultos (Waugh et al., 2019), y una poco eficiente e ineficaz presencia de células NK (Bloemers et al., 2010b; de Hingh et al., 2005).

b) Neuroinflamación

Está directamente asociada al envejecimiento y el desarrollo de la EA, y algunos de los mecanismos que actúan en las personas con SD implican la activación de la vía del complemento, la liberación de citoquinas y las alteraciones de las células gliales, entre otras. El fenotipo inflamatorio de las personas con SD difiere del de los controles neurotípicos de la misma edad y refleja un incremento en la expresión de genes proinflamatorios (Wilcock et al., 2015). La expresión de citoquinas a lo largo de la vida es específica para cada expresión del cerebro y, con respecto a algunos de sus mediadores específicos, se encuentran exacerbados antes de que aparezca la patología propia de la EA (Flores-Aguilar et al., 2020; Iulita et al., 2016). Los marcadores inflamatorios medidos en el plasma muestran una fuerte regulación al alza de las citoquinas proinflamatorias en las personas con SD-EA en comparación con las personas que no tienen EA (Petersen et al., 2020). En los cerebros de las personas con SD-EA, hay un aumento de C1q, el factor inicial de la clásica vía del complemento, a la que se ve constantemente asociada a las placas compactas de A β (Head et al., 2002; Stolzner et al., 2000). Y lo que es más interesante, el análisis proteómico de la sangre sugiere un déficit global del factor de complemento en las personas con SD (Sullivan et al., 2017).

Las células gliales, incluidos los astrocitos y la microglía, están críticamente implicadas en el desarrollo de la EA, en el que juegan específicamente su papel modulador de los procesos neuroinflamatorios. La proteína B fijadora de calcio S100 (S100 β) se encuentra principalmente en los astrocitos, y promueve el desarrollo adecuado del SNC al tiempo que exhibe también actividad tipo-citoquina. En las personas con SD la sobreexpresión del gen S100 β en el cromosoma 21, que ocasiona un aumento en el número de astrocitos S100 β -positivos, puede tener consecuencias negativas en relación con el declive cognitivo asociado a la edad (Griffin et al., 1989). En estudios in vitro, los astrocitos SD generan mayores niveles de especies de oxígeno reactivo (ROS), con disminución de moléculas sinaptogénicas (Chen et al., 2014).

La astrogliosis obtenida de células madre pluripotentes inducidas SD puede también ocasionar déficits estructurales y funcionales en las neuronas que son cultivadas con ellas, específicamente una reducción global de la excitabilidad acompañada de un aumento de la actividad y densidad postsináptica (Mizuno et al., 2018). Sin embargo, se sabe que la disregulación de las funciones astrocíticas causa hiperexcitabilidad o promueve el desarrollo de epilepsia mediante múltiples y diferentes

mecanismos (Verhoog et al., 2020), que es una comorbilidad importante en las personas con SD (Altuna et al., 2021). Esta anormal función de los astrocitos en las personas con SD puede reflejarse también en los estudios de imagen metabólicos del cerebro envejecido con SD, en donde se aprecia una reducción significativa de la relación N-acetil-aspartato (marcador de la salud neuronal)/mioinositol (marcador de inflamación) (NNA/MI) en los pacientes con SD-EA, en comparación con los controles euploides o con las personas con SD cognitivamente estables (Lin et al., 2016; Montal et al., 2021). La hexosa mio-inositol aumenta abundantemente en los cerebros con SD envejecidos y puede indicar que hay aumento de la neuroinflamación glial (Huang et al., 1999). Sin embargo, es importante considerar que el gen que codifica la proteína transportadora de mio-inositol (SLC5A3) se encuentra en el cromosoma 21, y debido a su triplicación, el mio-inositol puede verse sobreexpresado (Huang et al., 1999). Se ha implicado también en la respuesta neuroinflamatoria de la persona con SD a la expresión de otros varios genes que no se encuentran en el cromosoma 21. Por ejemplo, los astrocitos reactivos que rodean a las placas de A β en el hipocampo de las personas con SD muestran un aumento en la expresión de STARD1 implicado en el tráfico del colesterol intracelular (Arenas et al., 2020). La proteína ácida fibrilar glial (GFAP), otra importante proteína astrocítica, permanece estable en el plasma de las personas con SD hasta el final de la década de los 40, y después se eleva gradualmente con la edad (Hendrix et al., 2021). Tomados todos estos datos en su conjunto, se puede sugerir que la neuroinflamación asociada a la glía en el SD guarda relación, al menos en parte, con la triplicación y sobreexpresión de algunos genes presentes en el cromosoma 21 y a sus interacciones trans-génicas.

El análisis en un solo núcleo en el cerebro EA de personas neurotípicas sugiere la existencia de una firma transcriptómica especial relacionada con la microglía en esta enfermedad (Olah et al., 2020). Aunque han de completarse todavía estudios similares en los cerebros SD, los fenotipos morfológicos en la microglía del SD y la SD-EA se superponen a los de la EA, pero pueden también mostrar rasgos especiales. Por ejemplo, en la SD-EA hay un desplazamiento hacia la presencia de un número mayor de células microgliales distróficas (en proceso de muerte) y con forma de bastoncito (inflamación crónica), lo que sugiere que, conforme la persona con SD envejece, su microglía sufre un proceso de cambios (Flores-Aguilar et al., 2020; Martini et al., 2020). Los niveles del receptor desencadenante expresado en las células mieloides 2 (TREM2), que está implicado también en la función

y homeostasis gliales, están elevados en los jóvenes adultos con SD (Raja-Chowdhury et al., 2018) y declinan con la edad (Weber et al., 2020). Los polimorfismos en el gen *TREM2* que codifica TREM2 están asociados a un mayor riesgo de EA (Ulland y Colonna, 2018). Combinando los datos, surge importante la evidencia de que existe neuroinflamación en el SD que está exacerbada en la patología EA, y que la neuroinflamación presenta patrones comunes y diferentes cuando se compara con la EA de la población general.

Hay todo un conjunto de observaciones que sugieren la existencia de una relación intrínseca entre la alteración del metabolismo energético neuronal, la inflamación y la deposición de A β (para una revisión completa, v. Kapogiannis y Mattson, 2011; Yan et al., 2020). En las neuronas de hipocampo, la hiperinsulinemia dirige una regulación al alza de los genes que actúan hacia las vías inflamatoria e inmune, mientras que regulan a la baja los genes de señalización de insulina. Estos cambios provocan una disminución de la función mitocondrial y el bloqueo en la utilización de la glucosa (Wu et al., 2008; Blalock et al., 2010). Además, A β puede activar también las células microgliales y cambiar su metabolismo hacia la glicolisis aeróbica en un modelo transgénico de ratón (Baik et al., 2019). Los cambios relacionados con la edad que aparecen en el sistema inmune de las personas con SD se dan en un relativamente menor espacio de tiempo y a edades más tempranas que en la población neurotípica. Estos factores contribuyen a que aparezca una marca neuroinflamatoria específica, que es propia de las personas con SD, en coherencia con la noción del SD como una condición “progeroide segmentaria” dentro del envejecimiento biológicamente acelerado. A causa de su particular metabolismo dentro del SNC y sus papeles para dirigir la neuroinflamación, los cambios “inmunometabólicos” que implican a la glía reactiva y activada podrían vincular las perspectivas inmunológicas con las bioquímicas en la SD-EA, que son analizadas independientemente en esta revisión (Bernier et al., 2020; Chausse et al., 2021; Muri y Kopf, 2021; Price et al., 2021). Esta dinámica dismetabólica podría extenderse, no obstante, en dirección distal a partir del SNC, para incluir también a las células periféricas de la inmunidad y procesos asociados en la EA (Gate et al., 2020; Runtz et al., 2021; Town et al., 2005).

La neuroinflamación en las personas con SD puede ser dirigida en parte por la genética, pero puede también, como analizaremos a continuación, ser consecuencia de la patología cerebrovascular con la consiguiente salida de proteínas séricas hacia el cerebro.

PATOLOGÍA CEREBROVASCULAR EN EL SD

La angiopatía amiloide cerebral (CAA), una deposición progresiva de A β en las paredes de los vasos leptomenígeos y corticales, contribuye de forma importante a la patogenia de la EA y aparece en casi el 50% de los casos de la EA esporádica (Jäeckel et al., 2022). La CAA puede provocar micro y macrohemorragias (Thal et al., 2003, 2008; Vinters, 1987). Los adultos con SD, especialmente los mayores de 55 años, presentan de forma constante una CAA importante (Belza y Urich, 1986; Head et al., 2017; Mann et al., 2018). En esta población, el aumento de edad va fuertemente asociada a un aumento en la intensidad de la CAA (Head et al., 2017), y sus posibles consecuencias incluyen la disfunción vascular y las alteraciones en la barrera hematoencefálica, entre otras, que pueden contribuir a un inicio más temprano de la demencia.

Curiosamente, las personas con SD tienen una prevalencia baja en los factores sistémicos de riesgo vascular (p. ej., hipertensión), y bajo riesgo de hemorragia intracerebral, a pesar de su alta prevalencia en obesidad y apneas del sueño (que pueden ocasionar una enfermedad vascular), lo que sugiere que algunos genes del cromosoma 21 y otros factores pueden comportarse como protectores (Buss et al., 2016; Morrison et al., 1996; Rodrigues et al., 2011). Algunas de las comorbilidades asociadas a la enfermedad cerebrovascular o a su protección en el SD incluyen la aterosclerosis y la enfermedad de Moyamoya, la hipertensión/hipotensión, la dislipidemia, la obesidad y la apnea del sueño, entre otras que serán analizadas en breve (para sus revisiones completas, v. Carmona-Iragui et al., 2019; Wilcock et al., 2016). La patología cerebrovascular en los cerebros de las personas con SD pueden también desencadenar la neuroinflamación. En el estudio de Wilcock et al. (2015), había una elevación significativamente aumentada de los factores proinflamatorios CHI3L3, IL-1RA, CD86 y TGF- β . Estos mediadores están típicamente asociados con la formación de inmunocomplejos (Edwards et al., 2006; Sudduth et al., 2013), y eso sugiere que el escape o pérdida vascular termina en una extravasación de proteínas del suero hacia el cerebro, provocando activación de la microglía lo que, a su vez, puede asociarse a un estrés metabólico. La unidad neurovascular —la unión de células endoteliales, pericitos, astrocitos, neuronas y células vasculares de músculo liso— requiere adaptaciones metabólicas continuas para acomodar el flujo de la sangre cerebral y los aportes metabólicos. Según avanzan los procesos de envejecimiento, el acoplamiento o unidad neurovascular y la BHE pueden verse progresivamente alterados, afectando directamente a la

salud cerebrovascular. Estas y otras alteraciones podrían contribuir a un inicio de demencia más temprano en la población con SD, y parecidas líneas de investigación podrían ser muy productivas para entender mejor la patobiología asociada a la SD-EA de una manera más amplia, más allá de la propia amiloidosis. Es importante reconocer que amiloidosis cortical y bioenergética pueden coexistir, sometidas a las tensiones metabólicamente dishomeostáticas para provocar la EA (Agrawal et al., 2020; Wilkins y Swerdlow, 2017).

LA “DIABETES TIPO 3” Y EL METABOLISMO LIPÍDICO EN EL SD Y LA EA

Se ha descrito recientemente a la EA como “diabetes tipo 3”, y sirve este apelativo para destacar la importancia de las contribuciones metabólicas a sus dishomeostasis histopatológica, molecular y bioquímica (de la Monte, 2014, 2019; de la Monte et al., 2019; Kandimalia et al., 2017; Stanly et al., 2016). Junto a la disregulación del propio metabolismo de la glucosa, los recientes estudios demuestran también una señalización anormal de la insulina en el desarrollo de la SD-EA (Tramutola et al., 2020). Esto acompaña a una aparición de comienzo temprano, desproporcionadamente elevada, de diabetes tipo 1 en las personas con SD (Aitken et al., 2013; Gillespie et al., 2006; Mortimer y Gillespie, 2020). En cambio, la diabetes tipo 2 parece ser menos frecuente que en la población general (Esbensen, 2010; Jorgenssen et al., 2019), a pesar de que el estilo de vida sedentario, dismetabólico, es un riesgo en el envejecimiento (Agiovlasitis et al., 2020; Pape et al., 2021).

Un rasgo temprano de la diabetes es la resistencia a la insulina (IR), ampliamente estudiada en el músculo y otros tejidos. Los estudios recientes han demostrado que la IR en el cerebro de los individuos neurotípicos emparejados por su estado de diabetes estaba asociada con la neuropatología de la EA y la función cognitiva (Arvanitakis et al., 2020). Dado que la diabetes puede causar complicaciones vasculares en muchos órganos, no es sorprendente que los infartos cerebrales muestren una asociación con la diabetes y la IR, y que la IR en la periferia guarde relación con la enfermedad cerebrovascular (Lee et al., 2016). Recientemente, se ha descrito una asociación entre la IR y la enfermedad cerebrovascular observada post mortem en cerebros humanos neurotípicos, un hallazgo que vincula el metabolismo y la función cerebral (Arvanitakis et al., 2021). Además, en los pacientes con EA, se han encontrado microhemorragias relacionadas con la CAA junto con atrofia de la sustancia gris e hipometabolismo de la glucosa, en correlación positiva con la función cognitiva (Samuraki et al., 2015).

En el SD, la IR cerebral se desarrolla tempranamente, en asociación con defectos mitocondriales y pérdida de proteínas sinápticas, todo lo cual puede promover el desarrollo de EA (Barone, 2022; Tramutola et al., 2020), aunque todavía se necesitan más datos para reconocer la implicación en la enfermedad cerebrovascular.

Lo más sorprendente es que en las personas con SD aparecen factores de riesgo dismetabólico, incluida la elevación de triglicéridos, colesterol total y adiposidad central, más frecuentemente a pesar de que la tasa de patología cardiovascular e hipertensión es más baja (Draheim et al., 2020; Wiseman et al., 2015; Zigman et al., 2007). Esta desconexión entre los rasgos metabólicos y vasculares en el SD contrasta con la concordancia típica del riesgo dismetabólico y vascular que se observa en la población neurotípica, en la que estos factores en ausencia de una neuropatología EA pueden contribuir al declive cognitivo. Infartos y demencia vascular son relativamente raros en la SD-EA en comparación con la LOAD (Wiseman et al., 2015).

METABOLISMO CEREBRAL DE LA GLUCOSA – UNA MEDIDA DE LA DISFUNCIÓN METABÓLICA

El conocimiento del metabolismo cerebral de la glucosa puede ayudar a profundizar en la disfunción metabólica del cerebro relacionada con la EA en las personas con SD. Numerosos estudios han revelado niveles más altos del metabolismo de la glucosa, medidos por el PET con fluorodesoxiglucosa (FDG) en adultos jóvenes no demenciados con SD (Azari et al., 1994; Cutler, 1986; Haier et al., 2003; Lengyel et al., 2006; Matthews et al., 2016; Schwartz et al., 1983), en comparación con adultos neurotípicos de la misma edad (Schapiro et al., 1992). La mayoría de estos estudios muestran un aumento del metabolismo de la glucosa en las cortezas prefrontal, sensomotora y temporal inferior/entorrinal, y en el tálamo. Haier et al. (2008) muestran también que el aumento del metabolismo de la glucosa está asociado con una disminución del volumen de sustancia gris en la corteza temporal (parahipocampo/hipocampo), lo que sugiere que el hipermetabolismo en adultos no demenciados con SD puede ser una respuesta compensatoria a la pérdida de neuronas (Haier et al., 2008). Sin embargo, conforme va apareciendo el declive cognitivo y la demencia, los estudios de FDG-PET indican de forma constante una pérdida del metabolismo de la glucosa, especialmente en las regiones posteriores del cerebro, que incluyen la corteza cingulada posterior, el hipocampo, corteza parietal y temporal (Azari et al., 1994; Cutler, 1986; Heal et al., 2018; Lao et

al., 2018; Matthews et al., 2016; Neale et al., 2018; Rafii et al., 2015, 2017; Sabbagh et al., 2015; Schapiro et al., 1992; Schwartz et al., 1983; Zammit et al., 2020).

Muchos estudios han demostrado ahora que existe un vínculo entre las regiones cerebrales en donde el metabolismo de la glucosa declina con la edad y la aparición de la patología EA. Concretamente, la reducción del metabolismo de la glucosa en adultos mayores con SD y demencia va asociada a la disminución de los volúmenes corticales (Matthews et al., 2016), aumento de la fijación PET de amiloide (Lao et al., 2018; Matthews et al., 2016), y aumento de la fijación PET de tau (Rafii et al., 2017). Una excepción a la correlación negativa entre acumulación de amiloide y metabolismo es el putamen, que se ve afectado tempranamente durante el envejecimiento en el SD, en donde la mayor fijación de amiloide se acompaña de un mayor metabolismo de la glucosa (Zammit et al., 2020). Este hallazgo se corresponde con estudios recientes con PET en personas con SD, que sugieren que las regiones subcorticales estriatales acumulan tempranamente de manera desproporcionada amiloide, como ocurre en la ADAD pero no en la LOAD (Cohen et al., 2018). Estudios recientes de Fortea et al. (2021) sugieren además que la presencia del alelo APOE4, uno de los factores de mayor riesgo para la AE, traslada el hipometabolismo de la glucosa hacia edades más jóvenes (Bejanin et al., 2021).

Analizado de forma crítica, el trastorno en el metabolismo de la glucosa observado en la SD-EA (Haier et al., 2003; Zammit et al., 2020) podría reflejar algo más que simplemente la neurodegeneración sola, en contraste con algunas interpretaciones iniciales que han prevalecido sobre el hipometabolismo de la glucosa en la EA esporádica (Jack et al., 2018; Jagust, 2018). Debe ser examinada esta posibilidad con detalle en la SD-EA; no obstante, los datos disponibles sugieren que este es el caso en la LOAD euploide, esporádica. Concretamente, los cambios asociados a la EA en el metabolismo cortical de la glucosa impactan al metabolismo neocortical por la vía de la glicolisis aerobia y la asociada biosíntesis (específica en primates y quizá en humanos) (Bauernfeid y Babbitt, 2014; Bauernfeid et al., 2014; Goyal et al., 2020; Terada et al., 2020, 2021; Vlassenko et al., 2010, 2018). Estos cambios asociados a la EA son también dinámicamente hipo- e hipermetabólicos según avanza el declive cognitivo (Ashraf et al., 2015; Corriveau-Lecavalier et al., 2019; Dickerson et al., 2015), ahorra (si no favorece) el metabolismo cetónico (Castellano et al., 2015,

2019; Croteau et al., 2018; Cunnane et al., 2020), y aparece en los tractos de sustancia blanca, además de en los cuerpos celulares de las neuronas, sujetos en último término a la degeneración (Roy et al., 2020).

Recientes estudios de neuroimagen que señalan de forma directa a un marcador de densidad sináptica/ neurodegenerativo sináptico que es la glicoproteína 2A de la vesícula sináptica (SV2A), sugieren que el hipometabolismo de la glucosa en la LOAD no corresponde directamente a una neurodegeneración. En un estudio, la neocorteza, pero no los lóbulos temporales mediales, mostraron déficits metabólicos de la glucosa que estaban por encima de los que corresponderían a sólo la neurodegeneración (Chen et al., 2021). Nuevos estudios tendrán que abordar si pueden observarse similares disociaciones neurometabólicas entre regiones en los comienzos de la SD-EA, especialmente en lo que se refiere a los patrones complejos de cambio dinámico y de homeostasis, y no el dismetabolismo asociado a la propia y franca atrofia cortical.

¿CÓMO CONTRIBUYE LA TRISOMÍA 21 A LA DISFUNCIÓN METABÓLICA EN LA SD-EA, MÁS ALLÁ DEL PAPEL DEL APP?

La sobreexpresión genética del gen *APP* explica la abundante amiloidosis cortical que se aprecia en a lo largo del envejecimiento de los adultos con SD. Esta sobreexpresión puede precipitar las proteopatías de ella derivadas (p. ej., las placas neuríticas A β y los ovillos neurofibrilares), la neurodegeneración y los déficit cognitivos según van envejeciendo (Doran et al., 2017; Head et al., 2012, Loot y Head, 2005; Teller et al., 1996). En apoyo de la importancia de la dosis génica *APP*, dos estudios de casos han descrito la protección cognitiva en adultos ancianos con SD que poseían, sin embargo, una sola copia euploide de *APP* (Doran et al., 2017; Prasher et al., 1998). Es interesante que resultados recientes discutan si la sobreabundancia de producción de APP sea suficiente por sí sola para iniciar y dirigir el declive cognitivo en la SD-EA (Ovchinnikov et al., 2018; Wiseman et al., 2018), basándose en los estudios sobre modelos de ratón en el SD e iPSCs derivados de personas con SD. La evidencia de un envejecimiento cognitivo saludable, significando con ello la falta de declive en las capacidades cognitivas y funcionales que definen la demencia, en las personas con SD es limitada, aunque se ha descrito un caso con trisomía 21 completa, sin mosaicismo, basado en la monitorización cognitiva sin evaluación de

biomarcadores (Krinsky-McHale et al., 2008)¹. Por tanto, aunque es fuerte la evidencia que favorece la tesis de que la sobreexpresión de APP en las personas mayores con SD dirige la aparición de la EA, será importante considerar otros mecanismos y genes que contribuyan de manera adicional.

De los aproximadamente 284 genes codificadores de proteínas y pseudo-genes en el cromosoma 21 (Gardiner y Davisson, 2000; Hattori et al. 2000), varios están directa o indirectamente implicados en procesos metabólicos. Dentro de la región crítica (DSCR), están incluidos el gen hidroxicarboxilasa sintetasa (*HLCS*) implicado en activar la conjugación de la biotina a las enzimas carboxilasa que metabolizan lípidos, proteínas y carbohidratos. Esta región del cromosoma 21 también codifica el gen fosfatidilinositol glicano ‘ancla’ biosíntesis clase P que participa en la formación de inositol-fosfolípido ‘ancla’, cuya disfunción ha sido vinculada a varios trastornos sanguíneos. En la misma región del cromosoma 21 se encuentra el gen codificador de la cistationina-beta-sintasa (*CBS*) que participa en las vías bioquímicas de la cistationina, transulfuración y folatos (Iacobazzi et al., 2014). Otros genes del cromosoma 21 fuera de la DSCR codifican componentes del metabolismo de la glucosa (*PFKL*, fosfofructokinasa tipo hepático; *FAM3B*, molécula señalizadora B que regula el metabolismo de FAM3) y metabolismo de lípidos (*LIPI*, lipasa 1; *AGPAT3*, 1-acilglicerol-3-fosfato O-acetiltransferasa 3), además de genes de carácter redox (*SOD1*, superóxido dismutasa; *GPX1P2*, pseudogén glutatión peroxidasa 2). Tiene particular interés el hecho de que la *PFKL* regule la segunda de tres etapas enzimáticas limitadoras de la velocidad de la glicolisis, al catalizar la fosforilación de la fructosa-6-fructosa en fructosai-1,6-difosfato. Esta isoenzima expresada en hígado de la fosfofructokinasa es activa también en el cerebro. En el SD, el gen *PFKL* está sobreexpresado de manera constante en la típica relación de dos 3:2, y ha sido asociado de manera amplia al dismetabolismo de la glucosa en el SD (Bigl et al., 1996; Elson et al., 1992, 1994; Sims et al., 1987).

Esta hiperproducción de fosfofructokinasa puede explicar también la más rápida tasa metabólica de la glucosa en el cerebro que se observa en los jóvenes con SD (Lengyel et al., 2006), pero siguen sin aclararse las razones por las que aparece hipometabolismo en los adultos mayores con SD tal como se ha descrito anteriormente, y especialmente en quienes tienen LOAD. Estas semejanzas en el dismetabolismo de la glucosa cerebral sugieren la presencia de una posible vía final común, y quizá como una función de contribuciones

¹Nota del Ed. Existen otras varias similares experiencias no descritas en la literatura.

genéticas disociables dentro de las etiologías que predisponen a la EA. Los próximos estudios en esta población podrían considerar mecánicamente cómo el desarrollo del declive cognitivo en la EA representa tanto la incidencia de “proteopatías progresivas con muchos agentes metabólicos”, como “un trastorno metabólico progresivo asociado a proteopatías” en el envejecimiento. En este sentido, la triplicación de *APP* podría modular directa o indirectamente varios genes interesantes y metabólicamente relevantes dentro del cromosoma 21 que sean posiblemente importantes en la patogenia de la EA.

El cromosoma 21 codifica también varios genes que pueden contribuir a la dishomeostasis de la insulina observada en la LOAD y la SD-EA, concretamente en cuanto se relacionan con el mayor riesgo de presentar la diabetes tipo 1 en el SD. Esto puede ocurrir por su efecto de aumentar indirectamente la penetrancia genética de los haplotipos del antígeno leucocitario genético (HLA) con riesgo en su conjunto para la diabetes tipo 1 (Aitken et al., 2013; Gillespie et al., 2006; Labudova et al., 1999; Mortimer y Gillespie, 2020). Específicamente, el gen *DSRC1*, *RCAN1* situado en el cromosoma 21, cuando está sobreexpresado en modelos de roedores, ha sido asociado con una disfunción mitocondrial de las células β pancreáticas, disminución de la síntesis de ATP, y bloqueo de la secreción de insulina estimulada por la glucosa, semejante a lo observado en las personas con SD, los cuales muestran también un aumento en los niveles de estrés oxidativo mediado por DSCR1 (Helguera et al., 2013; Peris et al., 2016). Queda por ver si estos mismos genes de riesgo o interacciones gen x gen moderan las trayectorias cognitivas en las personas mayores con SD. Esto incluye la consideración de la dishomeostasis de la insulina específicamente como inductor de EA en la SD-EA.

DISHOMEOSTASIS BIOENERGÉTICA: ¿CAUSA O CONSECUENCIA DEL SD Y EA?

Puesto que el propio SD es raramente heredable, podría ocurrir que esos factores genéticos de los padres y esporádicamente heredables que dan lugar al nacimiento de una persona con SD guardaran también relación con los fenómenos propios de la EA en los padres (especialmente madres), y quizá en familiares más distantes. Existe algún apoyo para esta hipótesis de sobrerepresentación conjunta de SD y LOAD dentro de estas familias (Petronis, 1999; v. también Berr et al., 1989). De este modo, la arquitectura genética y la biología de los sistemas asociados que subyacen en el riesgo de SD y EA quedan completamente consideradas en la LOAD y SD-EA, y son potencialmente

disociables de los efectos propios de la dosis génica en la trisomía 21. La aneuploidía, en sí misma, casi ciertamente contribuye directamente al declive cognitivo de las personas con SD debido a la expansión en el número de copias de genes como el *APP*. La sobreexpresión de los genes del cromosoma 21, propia de la trisomía, que termina en la neurodegeneración asociada a la edad, puede representar un segundo de *novο* insulto génico posterior a, o posiblemente recapitulando, una primera vulnerabilidad del desarrollo hacia el SD dentro de los gametos y los tejidos reproductivos que llevan a cabo la mitosis activa. Otra apremiante línea de evidencia que vincula el SD y la biología materna muestra que aumenta el riesgo de EA en madres de adultos con SD, particularmente las que tuvieron esos embarazos antes de los 35 años (Kline et al., 2000; Schupf et al., 2001). Esto representa una elevación de 4 a 5 veces en el riesgo de neurodegeneración por EA, comparada específicamente con madres de hijos neurotípicos, pero no con los padres (Schupf et al., 2001). También se ha vinculado la edad avanzada de la madre con la alteración en el envejecimiento cognitivo en mujeres y sus hijos cromosómicamente típicos (Mosconi et al., 2007, 2012, 2017; Rahman et al., 2020; Scheyer et al., 2018).

Otro mecanismo que podría vincular el riesgo de EA en madres y sus hijos con SD podría ser la disfunción mitocondrial que va asociada al envejecimiento anómalo. Existe una rica literatura que indica una dishomeostasis en las mitocondrias y la formación de radicales libres de oxígeno (Busciglio y Yankner, 1995; Coskun y Busciglio, 2012; Lott, 2012; Pagano y Castello, 2012; Perluigi y Butterfield, 2012), que implica a los procesos metabólicos y bioenergéticos como conductores de una naciente vulnerabilidad cognitiva (Cunnane et al., 2020; Zilberter y Zilberter, 2017). En concordancia con esa heredabilidad compleja, esporádica, estos procesos bioenergéticos y metabólicos demuestran posibles efectos de impronta materna (Mosconi et al., 2010, 2011; Schupf et al., 1994; 2001). Schon et al. (2000) sugieren que el proceso bioenergéticamente demandante de la segregación cromosómica euploide dentro de los ovocitos en desarrollo puede por sí mismo depender de la integridad de las mitocondrias y de los genomas mitocondriales propios de estas células reproductoras. Y esto concuerda con la hipótesis de que la EA que aparezca posteriormente puede recapitular de una forma mecánica ese potencial riesgo, heredable, de desarrollo temprano que predisponga hacia la EA. Estos mismos mecanismos han sido considerados por Mosconi y sus colaboradores en la EA, en donde la historia familiar materna, pero no la paterna, de EA predispone a los individuos hacia una diversidad de riesgos bioló-

gicos asociados a la demencia (Mosconi et al., 2007, 2010, 2011, 2012). De manera crítica estos procesos en la progresión de EA van frecuentemente asociados a un dismetabolismo mitocondrial y bioenergético dentro de un anormal eje metabólico envejecimiento cerebral-periférico que abarca múltiples escalas de la biología de los sistemas (Astarita et al., 2010; Astarita y Pionelli, 2011; Bassendine et al., 2020; Camandola y Mattson, 2017; Demetrius y Driver, 2013; Folch et al., 2019; Ghosh et al., 2018; Kim Y Mooj-Jung, 2019; Morris et al., 2019; Neth y Craft, 2017; Peng et al., 2020; Qi et al., 2019; Raz y Daugherty, 2018; Wang et al., 2017). Este eje metabólico puede mediar de forma conjunta (1) acontecimientos embriológicos críticos en el desarrollo del SD, y (2) el riesgo genético esporádico para un envejecimiento anormal que concierne a la LOAD y a la SD-EA.

Semejante patrón de compleja y heredable variabilidad puede existir en el solapamiento entre SD, AD y síndrome metabólico. Concretamente, las madres diabéticas puede tener mayor riesgo de dar a luz bebés con SD (Narchi y Kulaylat, 1997; pero v. Martínez-Frías., 2002). En concordancia con el riesgo heredable mitocondrial y bioenergético para el SD y la SD-EA, los hallazgos intergeneracionales pueden sugerir también que el dismetabolismo podría provenir de un mayor riesgo esporádicamente heredable, disociable de, pero en predisposición hacia, la trisomía 21 durante el desarrollo embrionario temprano. De ser así, las madres, en especial las madres jóvenes de hijos con SD, podrían demostrar diferencias biológicas en comparación con los padres de niños euploides. Además, estas diferencias podrían anticipar y parecerse a cambios observados en la evolución de la LOAD y la SA-EA.

Los linfocitos periféricos obtenidos de madres jóvenes de hijos con SD contienen varios marcadores de inestabilidad del genoma y envejecimiento prematuro, incluida una mayor frecuencia de micronúcleos, desgaste de los telómeros, y cambios globales en los patrones de metilación del ADN (Albizua et al., 2015; Bozovic et al., 2015; Migliore et al., 2006). Igualmente se ha encontrado en esta población un déficit en el metabolismo materno de folatos y su regulación epigenética en comparación con madres control (Coppedè, 2016; Coppedè et al., 2016). Todos estos sistemas biológicos que están implicados en la evolución fisiopatológica de las LOAD, ADAD y SD-EA representan procesos anabólicos metabólicamente activos, que se mantienen a un coste bioenergético, sustancialmente catabólico en los adultos que envejecen de forma vulnerable (López-Otón et al., 2016; Mattson y Arumugan, 2018; Nitsch et al., 1992; Rijpma et al., 2017; Saez-Atienzar y Masliah, 2020; Vlassenko y Raichle, 2015; Wurtman, 2011, 2014;

Wurtman et al., 1985; Zhang y Raichle, 2010). Estos procesos dishomeostáticos podrían autoorganizarse de forma patológica hasta llegar a un punto de fallo irreparable, que sería incompatible con un envejecimiento favorable en las personas con SD, y que llevaría a la EA clínica y neuropatológica.

CONCLUSIONES

Aunque Jérôme Lejeune es mejor conocido por establecer la base trisómica del SD, su trabajo posterior se centró sobre la cognición del SD y la SD-EA en términos metabólicos (Lejeune, 1990; Lejeune et al., 1990). Esta perspectiva continúa poco estudiada en la SD-EA, pero está contemplando ahora su aplicación en las recientes perspectivas de la LOAD (Goyal et al., 2020; Petegrew et al., 1988; Rijpmma et al., 2018; Vlassenko et al., 2018). Los déficit metabólicos son un rasgo prevalente en el proceso patobiológico del SD, incluidos esos cambios que acompañan específicamente a la SD-EA (Gross et al., 2019; Mapstone et al., 2020; Pecze et al., 2020; Pecze y Szabo, 2021). Lo que es importante, estos hallazgos no sólo sugieren lecturas de la naciente disfunción metabólica sino que también podrían anunciar específicas estrategias terapéuticas que normalicen y asistan a las vías metabólicas vulnerables en el envejecimiento del SD (Fortier et al., 2021; Soininen et al., 2021; Wurtman, 2011). Las observaciones de Lejeune sobre la disfunción metabólica en la SD-EA va en paralelo con la ya veterana literatura que investiga la terapéutica metabólica en la EA (Cunnane et al., 2020, 2011; Jennings et al., 2020; Nitsch et al., 1992; Rijpmma et al., 2017; Wurtman, 2011).

El reciente desarrollo de tecnologías metabolómicas avanzadas ha promovido la reconciliación entre la perspectiva molecular y la metabólica sobre las enfermedades multifactoriales del envejecimiento patológico, incluida la EA y la SD-EA (McKnight, 2010). Esto coincide con la actual política traslacional y las iniciativas de financiación propuestas recientemente para avanzar en el estudio y tratamiento de enfermedades humanas biológicamente complejas y refractarias, mediante tecnologías cargadas de datos, incluidos los -ómicos (Collins et al., 2021). Los abordajes de mediciones a escala de -ómicos, incluidos los metabolómicos, han permitido a los investigadores perseguir explícitamente hipótesis metabólicas del estilo sugerido por Lejeune y otros en el SD y la LOAD. Estas consideraciones metabólicas, sin embargo, sólo se han tenido en cuenta recientemente en sus contribuciones específicas a la patogenia y el curso dinámico de la SD-EA.

En líneas generales en el envejecimiento anormal, las funciones catabólicas del metabolismo podrían a menudo frustrar los anabólicamente vitales papeles biosintéticos y señalizadores, a menudo servidos por esas mismas moléculas que aportan su apoyo en esa resiliencia cognitiva prolongada. En esencia, todos esos programas metabólicos pueden verse limitados por la propia función del SD, la EA avanzada o su combinación en el envejecimiento patológico. Esto es todo un desafío porque la intensidad, la escala, la duración y objetivo de estos cambios en el proceso patobiológico de la SD-EA están todavía por aclarar. Los límites actuales de este conocimiento, sin embargo, ofrecen también muchas oportunidades para identificar nuevas dianas terapéuticas y biomarcadores, específicamente en la LOAD y la SD-EA.

La FDA ha aprobado recientemente terapias farmacológicas frenadoras del amiloide; sin embargo, su eficacia para interrumpir, revertir o estabilizar los resultantes déficits cognitivos de manera poderosa en la LOAD prodrómica queda por ser aclarada en los próximos años (Nisticò y Borg, 2021). Esto sólo nos anima por continuar en la propuesta de Lejeune en el SD, de que: “[...] la victoria sobre los trastornos neurales derivados de la sobredosis genética de la trisomía 21 muy probablemente nos conducirá a curar o prevenir la demencia de Alzheimer [sic]” (Lejeune, 1990). Para el SD y otras etiologías que suponen riesgo de EA, estas dinámicas de ciclos biológica y metabólicamente “inútiles” podrían acompañar, si no dirigir, la progresión de la demencia en la que “compensaciones de los fallos” precipitaran biológicamente “fallos de compensación” nada aleatorios.

BIBLIOGRAFÍA

- Agiouvasitis, S., Choi, P., Allred, A.T., Xu, J., Motl, R.W. (2020). Systematic review of sedentary behaviour in people with Down syndrome across the lifespan: a clarion call. *J. Appl. Res. Intellect. Disabil.* 33, 146–159. <https://doi.org/10.1111/jar.12659>.
- Agrawal, R.R., Montesinos, J., Larrea, D., Area-Gomez, E., Pera, M. (2020). The silence of the fats: a MAM's story about Alzheimer. *Neurobiol. Dis.* 145, 105062. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105062>.
- Aiello, A., Farzaneh, F., Candore, G., Caruso, C., Davinelli, S., Gambino, C.M., Ligotti, M.E., Zareian, N., Accardi, G. (2019). Immunosenescence and its hallmarks: how to oppose aging strategically? A review of potential options for therapeutic intervention. *Front. Immunol.* 10, 2247. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02247>.
- Aitken, R.J., Mehers, K.L., Williams, A.J., Brown, J., Bingley, P.J., Holl, R.W., Rohrer, T.R., Schober, E., Abdul-Rasoul, M.M., Shield, J.P., Gillespie, K.M. (2013). Early-onset, coexisting autoimmunity and decreased HLA-mediated susceptibility are the characteristics of diabetes in Down syndrome. *Diabetes Care* 36, 1181–1185. <https://doi.org/10.2337/dc12-1712>.
- Albizua, I., Rambo-Martin, B.L., Allen, E.G., He, W., Amin, A.S., Sherman, S.L. (2015). Association between telomere length and chromosome 21 nondisjunction in the oocyte. *Hum. Genet.* 134, 1263–1270. <https://doi.org/10.1007/s00439-015-1603-0>.
- Ali_c, I., Goh, P.A., Murray, A., Portelius, E., Gkanatsiou, E., Gough, G., Mok, K.Y., Koschut, D., Brunmeir, R., Yeap, Y.J., et al. (2021). Patient-specific Alzheimer-like pathology in trisomy 21 cerebral organoids reveals BACE2 as a gene dose-sensitive AD suppressor in human brain. *Mol. Psychiatry* 26, 5766–5788. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0806-5>.
- Altuna, M., Giménez, S., Fortea, J. (2021). Epilepsy in Down syndrome: a highly prevalent comorbidity. *J. Clin. Med.* 10. <https://doi.org/10.3390/jcm10132776>.
- Alzheimer, A. (1906). Über einen eigenartigen schweren Erkrankungsprozeb der Hirnrinde. *Neurol Central* 25, 1134.
- Araya, P., Waugh, K.A., Sullivan, K.D., Núñez, N.G., Roselli, E., Smith, K.P., Granrath, R.E., Rachubinski, A.L., Enriquez Estrada, B., Butcher, E.T., et al. (2019). Trisomy 21 dysregulates T cell lineages toward an autoimmunity-prone state associated with interferon hyperactivity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 116, 24231–24241. <https://doi.org/10.1073/pnas.1908129116>.
- Arenas, F., Castro, F., Núñez, S., Gay, G., Garcia-Ruiz, C., Fernandez-Checa, J.C. (2020). STARD1 and NPC1 expression as pathological markers associated with astrogliosis in post-mortem brains from patients with Alzheimer's disease and Down syndrome. *Aging (Albany, NY)* 12, 571–592. <https://doi.org/10.18632/aging.102641>.
- Arvanitakis, Z., Capuano, A.W., Wang, H.Y., Schneider, J.A., Kapasi, A., Bennett, D.A., Ahima, R.S., Arnold, S.E. (2021). Brain insulin signaling and cerebrovascular disease in human postmortem brain. *Acta Neuropathol. Commun.* 9, 71. <https://doi.org/10.1186/s40478-021-01176-9>.
- Arvanitakis, Z., Wang, H.Y., Capuano, A.W., Khan, A., Tai`b, B., Anokye-Danso, F., Schneider, J.A., Bennett, D.A., Ahima, R.S., Arnold, S.E. (2020). Brain insulin signaling, Alzheimer disease pathology, and cognitive function. *Ann. Neurol.* 88, 513–525. <https://doi.org/10.1002/ana.25826>.
- Ashraf, A., Fan, Z., Brooks, D.J., Edison, P. (2015). Cortical hypermetabolism in MCI subjects: a compensatory mechanism? *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 42, 447–458. <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2919-z>.
- Astarita, G., Jung, K.M., Berchtold, N.C., Nguyen, V.Q., Gillen, D.L., Head, E., Cotman, C.W., Piomelli, D. (2010). Deficient liver biosynthesis of docosahexaenoic acid

- correlates with cognitive impairment in Alzheimer's disease. *PLoS One* 5, e12538. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012538>.
- Astarita, G., Piomelli, D. (2011). Towards a whole-body systems [multi-organ] lipidomics in Alzheimer's disease. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 85, 197–203. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2011.04.021>.
- Aversa, T., Valenzise, M., Salerno, M., Corrias, A., Iughetti, L., Radetti, G., DeLuca, F., Wasniewska, M. (2015). Metamorphic thyroid autoimmunity in Down syndrome: from Hashimoto's thyroiditis to Graves' disease and beyond. *Ital. J. Pediatr.* 41, 87. <https://doi.org/10.1186/s13052-015-0197-4>.
- Azari, N.P., Horwitz, B., Pettigrew, K.D., Grady, C.L., Haxby, J.V., Giacometti, K.R., Schapiro, M.B. (1994). Abnormal pattern of cerebral glucose metabolic rates involving language areas in young adults with Down syndrome. *Brain Lang.* 46, 1–20. <https://doi.org/10.1006/brln.1994.1001>.
- Baik, S.H., Kang, S., Lee, W., Choi, H., Chung, S., Kim, J.I., Mook-Jung, I. (2019). A breakdown in metabolic reprogramming causes microglia dysfunction in Alzheimer's disease. *Cell Metab.* 30, 493–507.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.06.005>.
- Barone, E. (2022). Brain insulin resistance: an early risk factor for Alzheimer's disease development in Down syndrome. *Neural Regen. Res.* 17, 333–335. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.317979>.
- Barrena, M.J., Echaniz, P., Garcia-Serrano, C., Cuadrado, E. (1993). Imbalance of the CD4+ subpopulations expressing CD45RA and CD29 antigens in the peripheral blood of adults and children with Down syndrome. *Scand. J. Immunol.* 38, 323–326. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.1993.tb01733.x>.
- Bassendine, M.F., Taylor-Robinson, S.D., Fertleman, M., Khan, M., Neely, D. (2020). Is Alzheimer's disease a liver disease of the brain? *J. Alzheimers Dis.* 75, 1–14. <https://doi.org/10.3233/JAD-190848>.
- Bauernfeind, A.L., Babbitt, C.C. (2014). The appropriation of glucose through primate neurodevelopment. *J. Hum. Evol.* 77, 132–140. <https://doi.org/10.1016/j.jhev-ol.2014.05.016>.
- Bauernfeind, A.L., Barks, S.K., Duka, T., Grossman, L.I., Hof, P.R., Sherwood, C.C. (2014). Aerobic glycolysis in the primate brain: reconsidering the implications for growth and maintenance. *Brain Struct. Funct.* 219, 1149–1167. <https://doi.org/10.1007/s00429-013-0662-z>.
- Beckhaus, A.A., Castro-Rodriguez, J.A. (2018). Down syndrome and the risk of severe RSV infection: a meta-analysis. *Pediatrics* 142, e20180225. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-0225>.
- Bejanin, A., Iulita, M.F., Vilaplana, E., Carmona-Iragui, M., Benejam, B., Videla, L., Barroeta, I., Fernandez, S., Altuna, M., Pegueroles, J., et al. (2021). Association of apolipoprotein E varepsilon4 allele With clinical and multimodal biomarker changes of Alzheimer disease in adults with Down syndrome. *JAMA Neurol.* 78, 937–947. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.1893>.
- Belza, M.G., Urich, H. (1986). Cerebral amyloid angiopathy in Down's syndrome. *Clin. Neuropathol.* 5, 257–260.
- Bernier, L.P., York, E.M., MacVicar, B.A. (2020). Immunometabolism in the brain: how metabolism shapes microglial function. *Trends Neurosci.* 43, 854–869. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.08.008>.
- Berr, C., Borghi, E., Rethoré, M.O., Lejeune, J., Alperovitch, A. (1989). Absence of familial association between dementia of Alzheimer type and Down syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 33, 545–550 <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320330427>.
- Bigl, M., Bleyl, A.D., Zedlick, D., Arendt, T., Bigl, V., Eschrich, K. (1996). Changes of activity and isozyme pattern of phosphofructokinase in the brains of patients with

- Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* 67, 1164–1171. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1996.67031164.x>.
- Bittles, A.H., Bower, C., Hussain, R., Glasson, E.J. (2007). The four ages of Down syndrome. *Eur. J. Public Health* 17, 221–225. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckl103>.
- Blalock, E.M., Grondin, R., Chen, K.C., Thibault, O., Thibault, V., Pandya, J.D., Dowl- ing, A., Zhang, Z., Sullivan, P., Porter, N.M., Landfield, P.W. (2010). Aging-related gene expression in hippocampus proper compared with dentate gyrus is selectively associated with metabolic syndrome variables in rhesus monkeys. *J. Neurosci.* 30, 6058–6071. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3956-09.2010>.
- Bloemers, B.L., Broers, C.J., Bont, L., Weijerman, M.E., Gemke, R.J., van Furth, A.M. (2010a). Increased risk of respiratory tract infections in children with Down syndrome: the consequence of an altered immune system. *Microbes Infect.* 12, 799–808. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2010.05.007>.
- Bloemers, B.L., van Bleek, G.M., Kimpfen, J.L., Bont, L. (2010b). Distinct abnormalities in the innate immune system of children with Down syndrome. *J. Pediatr.* 156, 809. e1–809.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.12.006>.
- Bozovic, I.B., Stankovic, A., Zivkovic, M., Vranekovic, J., Kapovic, M., Brajenovic-Milic, B. (2015). Altered LINE-1 methylation in mothers of children with Down syndrome. *PLoS One* 10, e0127423. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127423>.
- Busciglio, J., Yankner, B.A. (1995). Apoptosis and increased generation of reactive oxygen species in Down's syndrome neurons in vitro. *Nature* 378, 776–779. <https://doi.org/10.1038/378776a0>.
- Buss, L., Fisher, E., Hardy, J., Nizetic, D., Groet, J., Pulford, L., Strydom, A. (2016). Intracerebral haemorrhage in Down syndrome: protected or predisposed? *F1000Res* 5, 5. <https://doi.org/10.12688/f1000research.7819.1>.
- Camandola, S., Mattson, M.P. (2017). Brain metabolism in health, aging, and neurode- generation. *EMBO J.* 36, 1474–1492. <https://doi.org/10.15252/embj.201695810>.
- Capone, G., Stephens, M., Santoro, S., Chicoine, B., Bulova, P., Peterson, M., Jasien, J., Smith, A.J.; Down Syndrome Medical Interest Group Adult Health Workgroup (2020). Co-occurring medical conditions in adults with Down syndrome: a system- atic review toward the development of health care guidelines. Part II. *Am. J. Med. Genet. A* 182, 1832–1845. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61604>.
- Capone, G.T., Chicoine, B., Bulova, P., Stephens, M., Hart, S., Crissman, B., Videlefsky, A., Myers, K., Roizen, N., Esbensen, A., et al. (2018). Co-occurring medical condi- tions in adults with Down syndrome: a systematic review toward the development of health care guidelines. *Am. J. Med. Genet. A* 176, 116–133. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38512>.
- Carmona-Iragui, M., Videla, L., Lleó, A., Fortea, J. (2019). Down syndrome, Alzheimer disease, and cerebral amyloid angiopathy: the complex triangle of brain amyloidosis. *Dev. Neurobiol.* 79, 716–737. <https://doi.org/10.1002/dneu.22709>.
- Carsetti, R., Valentini, D., Marcellini, V., Scarsella, M., Marasco, E., Giustini, F., Bartoli, A., Villani, A., Ugazio, A.G. (2015). Reduced numbers of switched memory B cells with high terminal differentiation potential in Down syndrome. *Eur. J. Immunol.* 45, 903–914. <https://doi.org/10.1002/eji.201445049>.
- Carter, C.O., Hamerton, J.L., Polani, P.E., Gunalp, A., Weller, S.D. (1960). Chromo- some translocation as a cause of familial mongolism. *Lancet* 2, 678–680. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(60\)91749-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(60)91749-9).
- Castellano, C.A., Hudon, C., Croteau, E., Fortier, M., St-Pierre, V., Vandenberghe, C., Nu- gent, S., Tremblay, S., Paquet, N., Lepage, M., et al. (2019). Links between metabolic and structural changes in the brain of cognitively normal older adults: a 4-year longitudinal follow-up. *Front. Aging Neurosci.* 11, 15. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00015>.
- Castellano, C.A., Nugent, S., Paquet, N., Tremblay, S., Bocti, C., Lacombe, G., Imbeault, H., Turcotte, E., Fulop, T., Cunnane, S.C. (2015). Lower brain 18F-fluorodeoxy-

- glucose uptake but normal 11C-acetoacetate metabolism in mild Alzheimer's disease dementia. *J. Alzheimers Dis.* 43, 1343–1353. <https://doi.org/10.3233/JAD-141074>.
- Cetiner, S., Demirhan, O., Inal, T.C., Tastemir, D., Sertdemir, Y. (2010). Analysis of peripheral blood T-cell subsets, natural killer cells and serum levels of cytokines in children with Down syndrome. *Int. J. Immunogenet.* 37, 233–237. <https://doi.org/10.1111/j.1744-313X.2010.00914.x>.
- Chan, M., Park, J.J., Shi, T., Martínón-Torres, F., Bont, L., Nair, H.; Respiratory Syncytial Virus Network (ReSViNET) (2017). The burden of respiratory syncytial virus (RSV) associated acute lower respiratory infections in children with Down syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J. Glob. Health* 7, 020413. <https://doi.org/10.7189/jogh.07.020413>.
- Chausse, B., Kakimoto, P.A., Kann, O. (2021). Microglia and lipids: how metabolism controls brain innate immunity. *Semin. Cell Dev. Biol.* 112, 137–144. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.08.001>.
- Chen, C., Jiang, P., Xue, H., Peterson, S.E., Tran, H.T., McCann, A.E., Parast, M.M., Li, S., Pleasure, D.E., Laurent, L.C., et al. (2014). Role of astroglia in Down's syndrome revealed by patient-derived human-induced pluripotent stem cells. *Nat. Commun.* 5, 4430. <https://doi.org/10.1038/ncomms5430>.
- Chen, M.-K., Mecca, A.P., Naganawa, M., Gallezot, J.-D., Toyonaga, T., Mondal, J., Finnema, S.J., Lin, S.-f., O'Dell, R.S., McDonald, J.W. (2021). Comparison of 11c UCB-J and [18F] FDG PET in Alzheimer's disease: a tracer kinetic modeling study. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 41, 2395–2409.
- Clarke, C.M., Edwards, J.H., Smallpeice, V. (1961). 21-trisomy/normal mosaicism in an intelligent child with some mongoloid characters. *Lancet* 1, 1028–1030. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(61\)91833-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(61)91833-5).
- Clarke, C.M., Ford, C.E., Edwards, J.H., Smallpeice, V. (1963). 21 trisomy/normal mosaicism in an intelligent child with some mongoloid characters. *Lancet* 2, 1229. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(63\)92959-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(63)92959-3).
- Cody, K.A., Piro-Gambetti, B., Zammit, M.D., Christian, B.T., Handen, B.L., Klunk, W.E., Zaman, S., Johnson, S.C., Plante, D.T., Hartley, S.L. (2020). Association of sleep with cognition and beta amyloid accumulation in adults with Down syndrome. *Neurobiol. Aging* 93, 44–51. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2020.04.018>.
- Cohen, A.D., McDade, E., Christian, B., Price, J., Mathis, C., Klunk, W., Handen, B.L. (2018). Early striatal amyloid deposition distinguishes Down syndrome and autosomal dominant Alzheimer's disease from late-onset amyloid deposition. *Alzheimers Dement.* 14, 743–750. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.01.002>.
- Collins, F.S., Schwetz, T.A., Tabak, L.A., Lander, E.S. (2021). ARPA-H: accelerating biomedical breakthroughs. *Science* 373, 165–167. <https://doi.org/10.1126/science.abj8547>.
- Coppedè, F. (2016). Risk factors for Down syndrome. *Arch. Toxicol.* 90, 2917–2929. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1843-3>.
- Coppedè, F., Denaro, M., Tannorella, P., Migliore, L. (2016). Increased MTHFR promoter methylation in mothers of Down syndrome individuals. *Mutat. Res.* 787, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2016.02.008>.
- Corriveau-Lecavalier, N., Mellah, S., Clément, F., Belleville, S. (2019). Evidence of parietal hyperactivation in individuals with mild cognitive impairment who progressed to dementia: a longitudinal fMRI study. *NeuroImage Clin.* 24, 101958. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101958>.
- Coskun, P.E., Busciglio, J. (2012). Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Down's syndrome: relevance to aging and dementia. *Curr. Gerontol. Geriatr. Res.* 2012, 383170. <https://doi.org/10.1155/2012/383170>.
- Cossarizza, A., Monti, D., Montagnani, G., Ortolani, C., Masi, M., Zannotti, M., Franceschi, C. (1990). Precocious aging of the immune system in Down syndrome: alteration

- of B lymphocytes, T-lymphocyte subsets, and cells with natural killer markers. *Am. J. Med. Genet. Suppl.* 7, 213–218. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320370743>.
- Croteau, E., Castellano, C.A., Fortier, M., Bocti, C., Fulop, T., Paquet, N., Cunnane, S.C. (2018). A cross-sectional comparison of brain glucose and ketone metabolism in cognitively healthy older adults, mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Exp. Gerontol.* 107, 18–26. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.07.004>.
- Cunnane, S., Nugent, S., Roy, M., Courchesne-Loyer, A., Croteau, E., Tremblay, S., Castellano, A., Pifferi, F., Bocti, C., Paquet, N., et al. (2011). Brain fuel metabolism, aging, and Alzheimer's disease. *Nutrition* 27, 3–20. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2010.07.021>.
- Cunnane, S.C., Trushina, E., Morland, C., Prigione, A., Casadesus, G., Andrews, Z.B., Beal, M.F., Bergersen, L.H., Brinton, R.D., de la Monte, S., et al. (2020). Brain energy rescue: an emerging therapeutic concept for neurodegenerative disorders of ageing. *Nat. Rev. Drug Discov.* 19, 609–633. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0072-x>.
- Cutler, N.R. (1986). Cerebral metabolism as measured with positron emission tomography (PET) and [18F] 2-deoxy-D-glucose: healthy aging, Alzheimer's disease and Down syndrome. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 10, 309–321.
- Davenport, C.B. (1932). Mendelism in man, 1 (Sixth International Congress of Genetics), pp. 135–140.
- de Graaf, G., Buckley, F., Dever, J., Skotko, B.G. (2017a). Estimation of live birth and population prevalence of Down syndrome in nine U.S. states. *Am. J. Med. Genet. A* 173, 2710–2719. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38402>.
- de Graaf, G., Buckley, F., Skotko, B.G. (2017b). Estimation of the number of people with Down syndrome in the United States. *Genet. Med.* 19, 439–447. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.127>.
- de Graaf, G., Buckley, F., Skotko, B.G. (2021). Estimation of the number of people with Down syndrome in Europe. *Eur. J. Hum. Genet.* 29, 402–410. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-00748-y>.
- de Hingh, Y.C., van der Vossen, P.W., Gemen, E.F., Mulder, A.B., Hop, W.C., Brus, F., de Vries, E. (2005). Intrinsic abnormalities of lymphocyte counts in children with down syndrome. *J. Pediatr.* 147, 744–747. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.07.022>.
- de la Monte, S.M. (2014). Type 3 diabetes is sporadic Alzheimer's disease: mini-review. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 24, 1954–1960. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.06.008>.
- de la Monte, S.M. (2019). The full spectrum of Alzheimer's disease is rooted in metabolic derangements that drive Type 3 diabetes. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1128, 45–83. https://doi.org/10.1007/978-981-13-3540-2_4.
- de la Monte, S.M., Tong, M., Daiello, L.A., Ott, B.R. (2019). Early-stage Alzheimer's disease is associated with simultaneous systemic and central nervous system dysregulation of insulin-linked metabolic pathways. *J. Alzheimers Dis.* 68, 657–668. <https://doi.org/10.3233/JAD-180906>.
- De Toma, I., Dierssen, M. (2021). Network analysis of Down syndrome and SARS-CoV-2 identifies risk and protective factors for COVID-19. *Sci. Rep.* 11, 1930. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81451-w>.
- Demetrius, L.A., Driver, J. (2013). Alzheimer's as a metabolic disease. *Biogerontology* 14, 641–649. <https://doi.org/10.1007/s10522-013-9479-7>.
- Dickerson, B.C., Salat, D.H., Greve, D.N., Chua, E.F., Rand-Giovannetti, E., Rentz, D.M., Bertram, L., Mullin, K., Tanzi, R.E., Blacker, D., et al. (2005). Increased hippocampal activation in mild cognitive impairment compared to normal aging and AD. *Neurology* 65, 404–411. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000171450.97464.49>.
- Dieudonné, Y., Uring-Lambert, B., Jeljeli, M.M., Gies, V., Alembik, Y., Korganow,

- A.S., Guffroy, A. (2020). Immune defect in adults With Down syndrome: insights Into a complex issue. *Front. Immunol.* 11, 840. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00840>.
- Doran, E., Keator, D., Head, E., Phelan, M.J., Kim, R., Totoiu, M., Barrio, J.R., Small, G.W., Potkin, S.G., Lott, I.T. (2017). Down syndrome, partial trisomy 21, and absence of Alzheimer's disease: the role of APP. *J. Alzheimers Dis.* 56, 459–470. <https://doi.org/10.3233/JAD-160836>.
- Draheim, C.C., Geijer, J.R., Dengel, D.R. (2010). Comparison of intima-media thickness of the carotid artery and cardiovascular disease risk factors in adults with versus without the Down syndrome. *Am. J. Cardiol.* 106, 1512–1516. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.06.079>.
- Draheim, C.C., McCubbin, J.A., Williams, D.P. (2002). Differences in cardiovascular disease risk between nondiabetic adults with mental retardation with and without Down syndrome. *Am. J. Ment. Retard.* 107, 201–211, 10.1352/0895-8017(2002)107<0201:DICDRB>2.0.CO;2.
- Edwards, J.P., Zhang, X., Frauwirth, K.A., Mosser, D.M. (2006). Biochemical and functional characterization of three activated macrophage populations. *J. Leukoc. Biol.* 80, 1298–1307. <https://doi.org/10.1189/jlb.0406249>.
- Elson, A., Bernstein, Y., Degani, H., Levanon, D., Ben-Hur, H., Groner, Y. (1992). Gene dosage and Down's syndrome: metabolic and enzymatic changes in PC12 cells overexpressing transfected human liver-type phosphofructokinase. *Somat. Cell Mol. Genet.* 18, 143–161. <https://doi.org/10.1007/BF01233161>.
- Elson, A., Levanon, D., Weiss, Y., Groner, Y. (1994). Overexpression of liver-type phosphofructokinase (PFKL) in transgenic-PFKL mice: implication for gene dosage in trisomy 21. *Biochem. J.* 299, 409–415. <https://doi.org/10.1042/bj2990409>.
- Esbensen, A.J. (2010). Health conditions associated with aging and end of life of adults with Down syndrome. *Int. Rev. Res. Ment. Retard.* 39, 107–126. [https://doi.org/10.1016/S0074-7750\(10\)39004-5](https://doi.org/10.1016/S0074-7750(10)39004-5).
- Espinosa, J.M. (2020). Down syndrome and COVID-19: A perfect storm? *Cell Rep. Med.* 1, 100019. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100019>.
- Farroni, C., Marasco, E., Marcellini, V., Giorda, E., Valentini, D., Petrini, S., D'Oria, V., Pezzullo, M., Cascioli, S., Scarsella, M., et al. (2018). Dysregulated miR-155 and miR-125b are related to impaired B-cell responses in Down syndrome. *Front. Immunol.* 9, 2683. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02683>.
- Flores-Aguilar, L., Iulita, M.F., Kovacs, O., Torres, M.D., Levi, S.M., Zhang, Y., Askenazi, M., Wisniewski, T., Busciglio, J., Cuello, A.C. (2020). Evolution of neuroinflammation across the lifespan of individuals with Down syndrome. *Brain* 143, 3653–3671. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa326>.
- Folch, J., Olloquequi, J., Ettcheto, M., Busquets, O., Sánchez-López, E., Cano, A., Espinosa-Jiménez, T., García, M.L., Beas-Zárate, C., Casadesús, G., et al. (2019). The involvement of peripheral and brain insulin resistance in late onset Alzheimer's dementia. *Front. Aging Neurosci.* 11, 236. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00236>.
- Fortea, J., Vilaplana, E., Carmona-Iragui, M., Benejam, B., Videla, L., Barroeta, I., Fernández, S., Altuna, M., Pegueroles, J., Montal, V., et al. (2020). Clinical and biomarker changes of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study. *Lancet* 395, 1988–1997.
- Fortier, M., Castellano, C.A., St-Pierre, V., Myette-Côté, É., Langlois, F., Roy, M., Morin, M.C., Bocti, C., Fulop, T., Godin, J.P., et al. (2021). A ketogenic drink improves cognition in mild cognitive impairment: results of a 6-month RCT. *Alzheimers Dement.* 17, 543–552. <https://doi.org/10.1002/alz.12206>.
- Fraser, J.M., Mitchell, A. (1876). Kalmuc idiocy: report of a case with autopsy. *J. Ment. Sci.* 22, 169–179.
- Fulop, T., Larbi, A., Dupuis, G., Le Page, A., Frost, E.H., Cohen, A.A., Witkowski, J.M.,

- Franceschi, C. (2017). Immunosenescence and Inflamm-aging as two sides of the same coin: friends or foes? *Front. Immunol.* 8, 1960. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01960>.
- Gardiner, K., Davison, M. (2000). The sequence of human chromosome 21 and implications for research into Down syndrome. *Genome Biol.* 1. REVIEWS0002. <https://doi.org/10.1186/gb-2000-1-2-reviews0002>.
- Gate, D., Saligrama, N., Leventhal, O., Yang, A.C., Unger, M.S., Middeldorp, J., Chen, K., Lehallier, B., Channappa, D., De Los Santos, M.B., et al. (2020). Clonally expanded CD8 T cells patrol the cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease. *Nature* 577, 399–404. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1895-7>.
- Gensous, N., Bacalini, M.G., Franceschi, C., Garagnani, P. (2020). Down syndrome, accelerated aging and immunosenescence. *Semin. Immunopathol.* 42, 635–645. <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00804-1>.
- Germain, R.N. (2002). T-cell development and the CD4-CD8 lineage decision. *Nat. Rev. Immunol.* 2, 309–322. <https://doi.org/10.1038/nri798>.
- Ghosh, S., Castillo, E., Frias, E.S., Swanson, R.A. (2018). Bioenergetic regulation of microglia. *Glia* 66, 1200–1212. <https://doi.org/10.1002/glia.23271>.
- Gillespie, K.M., Dix, R.J., Williams, A.J., Newton, R., Robinson, Z.F., Bingley, P.J., Gale, E.A., Shield, J.P. (2006). Islet autoimmunity in children with Down's syndrome. *Diabetes* 55, 3185–3188. <https://doi.org/10.2337/db06-0856>.
- Glasson, E.J., Sullivan, S.G., Hussain, R., Petterson, B.A., Montgomery, P.D., Bittles, A.H. (2002). The changing survival profile of people with Down's syndrome: implications for genetic counselling. *Clin. Genet.* 62, 390–393.
- Glenner, G.G., Wong, C.W. (1984). Alzheimer's disease and Down's syndrome: sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. *Biochem Biophys Res Commun* 122, 1131–1135. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(84\)91209-9](https://doi.org/10.1016/0006-291x(84)91209-9).
- Goldgaber, D., Lerman, M.I., McBride, O.W., Saffiotti, U., Gajdusek, D.C. (1987). Characterization and chromosomal localization of a cDNA encoding brain amyloid of Alzheimer's disease. *Science* 235, 877–880. <https://doi.org/10.1126/science.3810169>.
- Goronzy, J.J., Weyand, C.M. (2019). Mechanisms underlying T cell ageing. *Nat. Rev. Immunol.* 19, 573–583. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0180-1>.
- Goyal, M.S., Gordon, B.A., Couture, L.E., Flores, S., Xiong, C., Morris, J.C., Raichle, M.E., L-S Benzinger, T.L., Vlassenko, A.G. (2020). Spatiotemporal relationship between subthreshold amyloid accumulation and aerobic glycolysis in the human brain. *Neurobiol. Aging* 96, 165–175.
- Griffin, W.S., Stanley, L.C., Ling, C., White, L., MacLeod, V., Perrot, L.J., White, C.L., 3rd, Araoz, C. (1989). Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86, 7611–7615.
- Gross, T.J., Doran, E., Cheema, A.K., Head, E., Lott, I.T., Mapstone, M. (2019). Plasma metabolites related to cellular energy metabolism are altered in adults with Down syndrome and Alzheimer's disease. *Dev. Neurobiol.* 79, 622–638. <https://doi.org/10.1002/dneu.22716>.
- Guazzarotti, L., Trabattoni, D., Castelletti, E., Boldrighini, B., Piacentini, L., Duca, P., Beretta, S., Pacei, M., Caprio, C., Vigan Ago, A., et al. (2009). T lymphocyte maturation is impaired in healthy young individuals carrying trisomy 21 (Down syndrome). *Am. J. Intellect. Dev. Disabil.* 114, 100–109. <https://doi.org/10.1352/2009.114.100-109>.
- Haier, R.J., Alkire, M.T., White, N.S., Uncapher, M.R., Head, E., Lott, I.T., Cotman, C.W. (2003). Temporal cortex hypermetabolism in Down syndrome prior to the onset of dementia. *Neurology* 61, 1673–1679.
- Haier, R.J., Head, K., Head, E., Lott, I.T. (2008). Neuroimaging of individuals with Down's syndrome at-risk for dementia: evidence for possible compensatory events. *Neuroimage* 39, 1324–1332. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.09.064>.

- Hattori, M., Fujiyama, A., Taylor, T.D., Watanabe, H., Yada, T., Park, H.S., Toyoda, A., Ishii, K., Totoki, Y., Choi, D.K., et al. (2000). The DNA sequence of human chromosome 21. *Nature* 405, 311–319. <https://doi.org/10.1038/35012518>.
- Head, E., Azizeh, B.Y., Lott, I.T., Tenner, A.J., Cotman, C.W., Cribbs, D.H. (2001). Complement association with neurons and beta-amyloid deposition in the brains of aged individuals with Down syndrome. *Neurobiol. Dis.* 8, 252–265. <https://doi.org/10.1006/nbdi.2000.0380>.
- Head, E., Phelan, M.J., Doran, E., Kim, R.C., Poon, W.W., Schmitt, F.A., Lott, I.T. (2017). Cerebrovascular pathology in Down syndrome and Alzheimer disease. *Acta Neuropathol. Commun.* 5, 93. <https://doi.org/10.1186/s40478-017-0499-4>.
- Head, E., Powell, D.K., Schmitt, F.A. (2018). Metabolic and vascular imaging biomarkers in Down syndrome provide unique insights into brain aging and Alzheimer disease pathogenesis. *Front. Aging Neurosci.* 10, 191. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00191>.
- Head, E., Silverman, W., Patterson, D., Lott, I.T. (2012). Aging and down syndrome. *Curr. Gerontol. Geriatr. Res.* 2012, 412536. <https://doi.org/10.1155/2012/412536>.
- Helguera, P., Seiglie, J., Rodriguez, J., Hanna, M., Helguera, G., Busciglio, J. (2013). Adaptive downregulation of mitochondrial function in down syndrome. *Cell Metab* 17, 132–40. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.12.005>.
- Hendrix, J.A., Airey, D.C., Britton, A., Burke, A.D., Capone, G.T., Chavez, R., Chen, J., Chicoine, B., Costa, A.C.S., Dage, J.L., et al. (2021). Cross-sectional exploration of plasma biomarkers of Alzheimer's disease in Down syndrome: early data from the longitudinal investigation for enhancing Down syndrome research (LIFE-DSR) study. *J. Clin. Med.* 10. <https://doi.org/10.3390/jcm10091907>.
- Huang, W., Alexander, G.E., Daly, E.M., Shetty, H.U., Krasuski, J.S., Rapoport, S.I., Schapiro, M.B. (1999). High brain myo-inositol levels in the predementia phase of Alzheimer's disease in adults with Down's syndrome: a 1H MRS study. *Am. J. Psychiatry* 156, 1879–1886. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.12.1879>.
- Huggard, D., Doherty, D.G., Molloy, E.J. (2020). Immune dysregulation in children With Down syndrome. *Front. Pediatr.* 8, 73. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00073>.
- Huls, A., Costa, A.C.S., Dierssen, M., Baksh, R.A., Bargagna, S., Baumer, N.T., Brandao, A.C., Carfi, A., Carmona-Iragui, M., Chicoine, B.A., et al. (2021). Medical vulnerability of individuals with Down syndrome to severe COVID-19-data from the Trisomy 21 Research Society and the UK ISARIC4C survey. *Eclinicalmedicine* 33, 100769. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100769>.
- Iacobazzi, V., Infantino, V., Castegna, A., Andria, G. (2014). Hyperhomocysteinemia: related genetic diseases and congenital defects, abnormal DNA methylation and newborn screening issues. *Mol. Genet. Metab.* 113, 27–33. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.07.016>.
- Illouz, T., Biragyn, A., Frenkel-Morgenstern, M., Weissberg, O., Gorohovski, A., Merzon, E., Green, I., Iulita, F., Flores-Aguilar, L., Dierssen, M., et al. (2021). Specific susceptibility to COVID-19 in adults with Down syndrome. *NeuroMolecular Med.* 23, 561–571. <https://doi.org/10.1007/s12017-021-08651-5>.
- Iulita, M.F., Ower, A., Barone, C., Pentz, R., Gubert, P., Romano, C., Cantarella, R.A., Elia, F., Buono, S., Recupero, M., et al. (2016). An inflammatory and trophic disconnect biomarker profile revealed in Down syndrome plasma: relation to cognitive decline and longitudinal evaluation. *Alzheimers Dement.* 12, 1132–1148. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.05.001>.
- Jack, C.R., Bennett, D.A., Blennow, K., Carrillo, M.C., Dunn, B., Haeberlein, S.B., Holtzman, D.M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., et al. (2018). NIA-AA Research Framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 14, 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>.

- Jagust, W. (2018). Imaging the evolution and pathophysiology of Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 19, 687–700. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0067-3>.
- Jakel, L., De Kort, A.M., Klijn, C.J.M., Schreuder, F.H.B.M., Verbeek, M.M. (2022). Prevalence of cerebral amyloid angiopathy: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement.* 18, 10–28. <https://doi.org/10.1002/alz.12366>.
- Jennings, A., Cunnane, S.C., Minihane, A.M. (2020). Can nutrition support healthy cognitive ageing and reduce dementia risk? *BMJ* 369, m2269. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2269>.
- Jervis, G.A. (1948). Early senile dementia in mongoloid idiocy. *Am. J. Psychiatry* 105, 102–106. <https://doi.org/10.1176/ajp.105.2.102>.
- Jørgensen, I.F., Russo, F., Jensen, A.B., Westergaard, D., Lademann, M., Hu, J.X., Brunak, S., Belling, K. (2019). Comorbidity landscape of the Danish patient population affected by chromosome abnormalities. *Genet. Med.* 21, 2485–2495. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0519-9>.
- Kandimalla, R., Thirumala, V., Reddy, P.H. (2017). Is Alzheimer's disease a Type 3 Diabetes? A critical appraisal. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 1863, 1078–1089. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.08.018>.
- Kapogiannis, D., Mattson, M.P. (2011). Disrupted energy metabolism and neuronal circuit dysfunction in cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 10, 187–198. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70277-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70277-5).
- Karmiloff-Smith, A., Al-Janabi, T., D'Souza, H., Groet, J., Massand, E., Mok, K., Startin, C., Fisher, E., Hardy, J., Nizetic, D., et al. (2016). The importance of understanding individual differences in Down syndrome. *F1000Res* 5, F1000 Faculty Rev-389. <https://doi.org/10.12688/f1000research.7506.1>.
- Kim, D.K., Mook-Jung, I. (2019). The role of cell type-specific mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *BMB Rep.* 52, 679–688.
- Kline, J., Kinney, A., Levin, B., Mayeux, R., Schupf, N., Warburton, D. (2000). Alzheimer's disease in the parents of women with trisomic spontaneous abortions. *NeuroReport* 11, 795–799. <https://doi.org/10.1097/00001756-200003200-00028>.
- Krinsky-McHale, S.J., Devenny, D.A., Gu, H., Jenkins, E.C., Kittler, P., Murty, V.V., Schupf, N., Scotto, L., Tycko, B., Urv, T.K., et al. (2008). Successful aging in a 70-year-old man with down syndrome: a case study. *Intellect. Dev. Disabil.* 46, 215–228. <https://doi.org/10.1352/2008.46:215-228>.
- Labudova, O., Cairns, N., Kitzmuller, E., Lubec, G. (1999). Impaired brain glucose metabolism in patients with Down syndrome. *J. Neural Transm. Suppl.* 57, 247–256. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6380-1_16.
- Laidlaw, B.J., Craft, J.E., Kaech, S.M. (2016). The multifaceted role of CD4(+) T cells in CD8(+) T cell memory. *Nat. Rev. Immunol.* 16, 102–111. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.10>.
- Lao, P.J., Handen, B.L., Betthausen, T.J., Mihaila, I., Hartley, S.L., Cohen, A.D., Tudorascu, D.L., Bulova, P.D., Lopresti, B.J., Tumuluru, R.V., et al. (2018). Alzheimer-like pattern of hypometabolism emerges with elevated amyloid-beta burden in Down syndrome. *J. Alzheimers Dis.* 61, 631–644. <https://doi.org/10.3233/JAD-170720>.
- Lee, J.E., Shin, D.W., Yun, J.M., Kim, S.H., Nam, Y.S., Cho, B., Lim, J.S., Jeong, H.Y., Kwon, H.M., Park, J.H. (2016). Insulin resistance is a risk factor for silent lacunar infarction. *Stroke* 47, 2938–2944. <https://doi.org/10.1161/STROKEA-HA.116.014097>.
- Lejeune, J. (1990). Pathogenesis of mental deficiency in trisomy 21. *Am. J. Med. Genet. Suppl.* 7, 20–30. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320370705>.
- Lejeune, J., Gautier, M., Turpin, R. (1959). Study of somatic chromosomes from 9 mongoloid children. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* 248, 1721–1722.
- Lejeune, J., Peeters, M., Rethore, M.O., de Blois, M.C., Devaux, J.P. (1990). Down

- syndrome and 3,30,50-triiodothyronine. *Am. J. Dis. Child.* 144, 19. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1990.02150250021017>.
- Lejeune, J., Turpin, R., Gautier, M. (1959). Le mongolisme premier exemple d'aberration autosomique humaine. *Ann. Gen.* 1, 41–49.
- Lengyel, Z., Balogh, E., Emri, M., Szikszai, E., Kollár, J., Sikula, J., Esik, O., Tron, L., Olah, E. (2006). Pattern of increased cerebral FDG uptake in Down syndrome patients. *Pediatr. Neurol.* 34, 270–275. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2005.08.035>.
- Lin, A.L., Powell, D., Caban-Holt, A., Jicha, G., Robertson, W., Gold, B.T., Davis, R., Abner, E., Wilcock, D.M., Schmitt, F.A., Head, E. (2016). (1)H-MRS metabolites in adults with Down syndrome: effects of dementia. *NeuroImage Clin.* 11, 728–735. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.06.001>.
- López-Otin, C., Galluzzi, L., Freije, J.M.P., Madeo, F., Kroemer, G. (2016). Metabolic control of longevity. *Cell* 166, 802–821. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.07.031>.
- Lott, I.T. (2012). Antioxidants in Down syndrome. *Biochim. Biophys. Acta* 1822, 657–663. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.12.010>.
- Lott, I.T., Head, E. (2005). Alzheimer disease and Down syndrome: factors in pathogenesis. *Neurobiol. Aging* 26, 383–389. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2004.08.005>.
- Mann, D.M.A., Davidson, Y.S., Robinson, A.C., Allen, N., Hashimoto, T., Richardson, A., Jones, M., Snowden, J.S., Pendleton, N., Potier, M.C., et al. (2018). Patterns and severity of vascular amyloid in Alzheimer's disease associated with duplications and missense mutations in APP gene, Down syndrome and sporadic Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 136, 569–587. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1866-3>.
- Mapstone, M., Gross, T.J., Macciardi, F., Cheema, A.K., Petersen, M., Head, E., Handen, B.L., Klunk, W.E., Christian, B.T., Silverman, W., et al. (2020). Metabolic correlates of prevalent mild cognitive impairment and Alzheimer's disease in adults with Down syndrome. *Alzheimers Dement. (Amst)* 12,e12028. <https://doi.org/10.1002/dad2.12028>.
- Marcovecchio, G.E., Bortolomai, I., Ferrua, F., Fontana, E., Imberti, L., Conforti, E., Amodio, D., Bergante, S., Macchiarulo, G., D'Oria, V., et al. (2019). Thymic epithelium abnormalities in DiGeorge and Down syndrome patients contribute to dysregulation in T cell development. *Front. Immunol.* 10, 447. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00447>.
- Martínez-Frías, M.L., Rodríguez-Pinilla, E., Bermejo, E., Prieto, L. (2002). Epidemiological evidence that maternal diabetes does not appear to increase the risk for Down syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 112, 335–337. <https://doi.org/10.1002/ajmg.10706>.
- Martini, A.C., Helman, A.M., McCarty, K.L., Lott, I.T., Doran, E., Schmitt, F.A., Head, E. (2020). Distribution of microglial phenotypes as a function of age and Alzheimer's disease neuropathology in the brains of people with Down syndrome. *Alzheimers Dement. (Amst)* 12, e12113. <https://doi.org/10.1002/dad2.12113>.
- Matthews, D.C., Lukic, A.S., Andrews, R.D., Marendic, B., Brewer, J., Rissman, R.A., Mosconi, L., Strother, S.C., Wernick, M.N., Mobley, W.C., et al. (2016). Dissociation of Down syndrome and Alzheimer's disease effects with imaging. *Alzheimers Dement. (N Y)* 2, 69–81. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2016.02.004>.
- Mattson, M.P., Arumugam, T.V. (2018). Hallmarks of brain aging: adaptive and pathological modification by metabolic states. *Cell Metab.* 27, 1176–1199. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.05.011>.
- McKnight, S.L. (2010). On getting there from here. *Science* 330, 1338–1339. <https://doi.org/10.1126/science.1199908>.
- Migliore, L., Boni, G., Bernardini, R., Trippi, F., Colognato, R., Fontana, I., Coppédé, F., Sbrana, I. (2006). Susceptibility to chromosome malsegregation in lymphocytes of women who had a Down syndrome child in young age. *Neurobiol. Aging* 27,

- 710–716. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.03.025>.
- Mizuno, G.O., Wang, Y., Shi, G., Wang, Y., Sun, J., Papadopoulos, S., Broussard, G.J., Unger, E.K., Deng, W., Weick, J., et al. (2018). Aberrant calcium signaling in astrocytes inhibits neuronal excitability in a human Down syndrome stem cell model. *Cell Rep.* 24, 355–365. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.06.033>.
- Montal, V., Barroeta, I., Bejanin, A., Pegueroles, J., Carmona-Iragui, M., Altuna, M., Benjam, B., Videla, L., Fernández, S., Padilla, C., et al. (2021). Metabolite signature of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome. *Ann. Neurol.* 90, 407–416. <https://doi.org/10.1002/ana.26178>.
- Morris, G., Berk, M., Maes, M., Puri, B.K. (2019). Could Alzheimer's disease originate in the periphery and if so how So? *Mol. Neurobiol.* 56, 406–434. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1092-y>.
- Morrison, R.A., McGrath, A., Davidson, G., Brown, J.J., Murray, G.D., Lever, A.F. (1996). Low blood pressure in Down's syndrome, A link with Alzheimer's disease? *Hypertension* 28, 569–575. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.28.4.569>.
- Mortimer, G.L., Gillespie, K.M. (2020). Early onset of autoimmune diabetes in children with Down syndrome—two separate aetiologies or an immune system pre-programmed for autoimmunity? *Curr. Diab. Rep.* 20, 47. <https://doi.org/10.1007/s11892-020-01318-8>.
- Mosconi, L., Berti, V., Quinn, C., McHugh, P., Petrongolo, G., Osorio, R.S., Connaughty, C., Pupi, A., Vallabhajosula, S., Isaacson, R.S., et al. (2017). Perimenopause and emergence of an Alzheimer's bioenergetic phenotype in brain and periphery. *PLoS One* 12, e0185926. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185926>.
- Mosconi, L., Berti, V., Swerdlow, R.H., Pupi, A., Duara, R., de Leon, M. (2010). Maternal transmission of Alzheimer's disease: prodromal metabolic phenotype and the search for genes. *Hum. Genomics* 4, 170–193. <https://doi.org/10.1186/1479-7364-4-3-170>.
- Mosconi, L., Brys, M., Switalski, R., Mistur, R., Glodzik, L., Pirraglia, E., Tsui, W., De Santi, S., de Leon, M.J. (2007). Maternal family history of Alzheimer's disease predisposes to reduced brain glucose metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104, 19067–19072. <https://doi.org/10.1073/pnas.0705036104>.
- Mosconi, L., Tsui, W., Murray, J., McHugh, P., Li, Y., Williams, S., Pirraglia, E., Glodzik, L., De Santi, S., Vallabhajosula, S., de Leon, M.J. (2012). Maternal age affects brain metabolism in adult children of mothers affected by Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 33, 624.e1–624.e9. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.03.003>.
- Mosconi, L., de Leon, M., Murray, J., E, L., Lu, J., Javier, E., McHugh, P., Swerdlow, R.H. (2011). Reduced mitochondria cytochrome oxidase activity in adult children of mothers with Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 27, 483–490. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-110866>.
- Murdoch, J.C., Rodger, J.C., Rao, S.S., Fletcher, C.D., Dunnigan, M.G. (1977). Down's syndrome: an atheroma-free model? *Br. Med. J.* 2, 226–228.
- Muri, J., Kopf, M. (2021). Redox regulation of immunometabolism. *Nat. Rev. Immunol.* 21, 363–381. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00478-8>.
- Murphy, M., Epstein, L.B. (1990). Down syndrome (trisomy 21) thymuses have a decreased proportion of cells expressing high levels of TCR alpha, beta and CD3. A possible mechanism for diminished T cell function in Down syndrome. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 55, 453–467. [https://doi.org/10.1016/0090-1229\(90\)90131-9](https://doi.org/10.1016/0090-1229(90)90131-9).
- Murphy, M., Epstein, L.B. (1992). Down syndrome (DS) peripheral blood contains phenotypically mature CD3+TCR alpha, beta+ cells but abnormal proportions of TCR alpha, beta+, TCR gamma, delta+, and CD4+ CD45RA+ cells: evidence for an inefficient release of mature T cells by the DS thymus. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 62, 245–251. [https://doi.org/10.1016/0090-1229\(92\)90079-4](https://doi.org/10.1016/0090-1229(92)90079-4).

- Narchi, H., Kulaylat, N. (1997). High incidence of Down's syndrome in infants of diabetic mothers. *Arch. Dis. Child.* 77, 242–244. <https://doi.org/10.1136/ad.77.3.242>.
- United Nations. (2021). Down syndrome. <https://www.un.org/en/observances/down-syndrome-day>.
- Neale, N., Padilla, C., Fonseca, L.M., Holland, T., Zaman, S. (2018). Neuroimaging and other modalities to assess Alzheimer's disease in Down syndrome. *NeuroImage Clin.* 17, 263–271. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.10.022>.
- Neth, B.J., Craft, S. (2017). Insulin resistance and Alzheimer's disease: bioenergetic linkages. *Front. Aging Neurosci.* 9, 345. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00345>.
- Nisticó, R., Borg, J.J. (2021). Aducanumab for Alzheimer's disease: A regulatory perspective. *Pharmacol. Res.* 171, 105754. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105754>.
- Nitsch, R.M., Blusztajn, J.K., Pittas, A.G., Slack, B.E., Growdon, J.H., Wurtman, R.J. (1992). Evidence for a membrane defect in Alzheimer disease brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89, 1671–1675.
- Olah, M., Menon, V., Habib, N., Taga, M.F., Ma, Y., Yung, C.J., Cimpean, M., Khairallah, A., Coronas-Samano, G., Sankowski, R., et al. (2020). Single cell RNA sequencing of human microglia uncovers a subset associated with Alzheimer's disease. *Nat. Commun.* 11, 6129. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19737-2>.
- Ovchinnikov, D.A., Korn, O., Virshup, I., Wells, C.A., Wolvetang, E.J. (2018). The impact of APP on Alzheimer-like pathogenesis and gene expression in Down syndrome iPSC-derived neurons. *Stem Cell Rep.* 11, 32–42. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2018.05.004>.
- Pagano, G., Castello, G. (2012). Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Down syndrome. *Adv. Exp. Med. Biol.* 724, 291–299. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0653-2_22.
- Pape, S.E., Baksh, R.A., Startin, C., Hamburg, S., Hithersay, R., Strydom, A. (2021). The association between physical activity and CAMDEX-DS changes prior to the onset of Alzheimer's disease in Down syndrome. *J. Clin. Med.* 10, 1882. <https://doi.org/10.3390/jcm10091882>.
- Pecze, L., Randi, E.B., Szabo, C. (2020). Meta-analysis of metabolites involved in bioenergetic pathways reveals a pseudohypoxic state in Down syndrome. *Mol. Med.* 26, 102. <https://doi.org/10.1186/s10020-020-00225-8>.
- Pecze, L., Szabo, C. (2021). Meta-analysis of gene expression patterns in Down syndrome highlights significant alterations in mitochondrial and bioenergetic pathways. *Mitochondrion* 57, 163–172. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2020.12.017>.
- Peiris, H., Duffield, M.D., Fadista, J., Jessup, C.F., Kashmir, V., Genders, A.J., McGee, S.L., Martin, A.M., Saiedi, M., Morton, N., et al. (2016). A Syntenic Cross Species Aneuploidy Genetic Screen Links RCAN1 Expression to b-Cell Mitochondrial Dysfunction in Type 2 Diabetes. *PLoS Genet* 12,e1006033. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006033>.
- Pellegrini, F.P., Marinoni, M., Frangione, V., Tedeschi, A., Gandini, V., Ciglia, F., Mortara, L., Accolla, R.S., Nespoli, L. (2012). Down syndrome, autoimmunity and T regulatory cells. *Clin. Exp. Immunol.* 169, 238–243. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2012.04610.x>.
- Peng, Y., Gao, P., Shi, L., Chen, L., Liu, J., Long, J. (2020). Central and peripheral metabolic defects contribute to the pathogenesis of Alzheimer's disease: targeting mitochondria for diagnosis and prevention. *Antioxid. Redox Signal.* 32, 1188–1236. <https://doi.org/10.1089/ars.2019.7763>.
- Penrose, L.S. (1949). The incidence of mongolism in the general population. *J. Ment. Sci.* 95, 685–688. <https://doi.org/10.1192/bjp.95.400.685>.
- Pérez-Padilla, R., Fernández, R., García-Sancho, C., Franco-Marina, F., Aburto, O., López-Gatell, H., Bojórquez, I. (2010). Pandemic (H1N1) 2009 virus and Down syndrome patients. *Emerg. Infect. Dis.* 16, 1312–1314. <https://doi.org/10.3201/eid1608.091931>.

- Perluigi, M., Butterfield, D.A. (2012). Oxidative stress and Down syndrome: A route toward alzheimer-like dementia. *Curr. Gerontol. Geriatr. Res.* 2012, 724904. <https://doi.org/10.1155/2012/724904>.
- Petersen, M.E., Zhang, F., Schupf, N., Krinsky-McHale, S.J., Hall, J., Mapstone, M., Cheema, A., Silverman, W., Lott, I., Rafii, M.S., et al. (2020). Proteomic profiles for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment among adults with Down syndrome spanning serum and plasma: an Alzheimer's Biomarker Consortium-Down syndrome (ABC-DS) study. *Alzheimers Dement. (Amst)* 12, e12039. <https://doi.org/10.1002/dad2.12039>.
- Petronis, A. (1999). Alzheimer's disease and down syndrome: from meiosis to dementia. *Exp. Neurol.* 158, 403–413. <https://doi.org/10.1006/exnr.1999.7128>.
- Pettegrew, J.W., Moosy, J., Withers, G., McKeag, D., Panchalingam, K. (1988). 31P nuclear magnetic resonance study of the brain in Alzheimer's disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 47, 235–248. <https://doi.org/10.1097/00005072-198805000-00004>.
- Polani, P.E., Briggs, J.H., Ford, C.E., Clarke, C.M., Berg, J.M. (1960). A Mongol girl with 46 chromosomes. *Lancet* 1, 721–724. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(60\)90614-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(60)90614-0).
- Prasher, V.P., Farrer, M.J., Kessling, A.M., Fisher, E.M., West, R.J., Barber, P.C., Butler, A.C. (1998). Molecular mapping of Alzheimer-type dementia in Down's syndrome. *Ann. Neurol.* 43, 380–383. <https://doi.org/10.1002/ana.410430316>.
- Presson, A.P., Partyka, G., Jensen, K.M., Devine, O.J., Rasmussen, S.A., McCabe, L.L., McCabe, E.R. (2013). Current estimate of Down syndrome population prevalence in the United States. *J. Pediatr.* 163, 1163–1168. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.06.013>.
- Price, B.R., Johnson, L.A., Norris, C.M. (2021). Reactive astrocytes: the nexus of pathological and clinical hallmarks of Alzheimer's disease. *Ageing Res. Rev.* 68, 101335. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101335>.
- Qi, G., Mi, Y., Yin, F. (2019). Cellular specificity and inter-cellular coordination in the brain bioenergetic system: implications for aging and neurodegeneration. *Front. Physiol.* 10, 1531. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01531>.
- Rafii, M.S., Lukic, A.S., Andrews, R.D., Brewer, J., Rissman, R.A., Strother, S.C., Wernick, M.N., Pennington, C., Mobley, W.C., Ness, S., Matthews, D.C. (2017). PET imaging of tau pathology and relationship to amyloid, longitudinal MRI, and cognitive change in Down syndrome: results from the Down syndrome biomarker initiative (DSBI). *J. Alzheimers Dis.* 60, 439–450. <https://doi.org/10.3233/JAD-170390>.
- Rafii, M.S., Wishnek, H., Brewer, J.B., Donohue, M.C., Ness, S., Mobley, W.C., Aisen, P.S., Rissman, R.A. (2015). The Down syndrome biomarker initiative (DSBI) pilot: proof of concept for deep phenotyping of Alzheimer's disease biomarkers in down syndrome. *Front. Behav. Neurosci.* 9, 239. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00239>.
- Raha, A.A., Ghaffari, S.D., Henderson, J., Chakraborty, S., Allinson, K., Friedland, R.P., Holland, A., Zaman, S.H., Mukaetova-Ladinska, E.B., Raha-Chowdhury, R. (2021). Hepcidin increases cytokines in Alzheimer's disease and Down's syndrome dementia: implication of impaired iron homeostasis in neuroinflammation. *Front. Aging Neurosci.* 13, 653591. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.653591>.
- Raha-Chowdhury, R., Henderson, J.W., Raha, A.A., Stott, S.R.W., Vuono, R., Foscarin, S., Wilson, L., Annus, T., Fincham, R., Allinson, K., et al. (2018). Erythromyeloid-derived TREM2: a major determinant of Alzheimer's disease pathology in Down syndrome. *J. Alzheimers Dis.* 61, 1143–1162. <https://doi.org/10.3233/JAD-170814>.
- Rahman, A., Schelbaum, E., Hoffman, K., Diaz, I., Hristov, H., Andrews, R., Jett, S., Jackson, H., Lee, A., Sarva, H., et al. (2020). Sex-driven modifiers of Alzheimer risk: a multimodality brain imaging study. *Neurology* 95, e166–e178. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009781>.

- Ram, G., Chinen, J. (2011). Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* 164, 9 16. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2011.04335.x>.
- Raz, N., Daugherty, A.M. (2018). Pathways to brain aging and their modifiers: free-radical-induced energetic and neural decline in senescence (FRIENDS) Model - A Mini-Review. *Gerontology* 64, 49–57. <https://doi.org/10.1159/000479508>.
- Rijppma, A., van der Graaf, M., Lansbergen, M.M., Meulenbroek, O., Cetinyurek-Yavuz, A., Sijben, J.W., Heerschap, A., Olde Rikkert, M.G.M. (2017). The medical food Souvenaid affects brain phospholipid metabolism in mild Alzheimer's disease: results from a randomized controlled trial. *Alzheimers Res. Ther.* 9, 51. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0286-2>.
- Rijppma, A., van der Graaf, M., Meulenbroek, O., Olde Rikkert, M.G.M., Heerschap, A. (2018). Altered brain high-energy phosphate metabolism in mild Alzheimer's disease: a 3-dimensional (31). *NeuroImage Clin.* 18, 254–261. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.01.031>.
- Rivollat, M., Castex, D., Hauret, L., Tillier, A.M. (2014). Ancient Down syndrome: an osteological case from Saint-Jean-des-Vignes, northeastern France, from the 5–6th century AD. *Int. J. Paleopathol.* 7, 8–14. <https://doi.org/10.1016/j.ijpp.2014.05.004>.
- Rodrigues, A.N., Coelho, L.C., Goncalves, W.L., Gouvea, S.A., Vasconcellos, M.J., Cunha, R.S., Abreu, G.R. (2011). Stiffness of the large arteries in individuals with and without Down syndrome. *Vasc. Health Risk Manag.* 7, 375–381. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S21273>.
- Roy, M., Rheault, F., Croteau, E., Castellano, C.A., Fortier, M., St-Pierre, V., Houde, J.C., Turcotte, É.E., Bock, C., Fulop, T., et al. (2020). Fascicle- and glucose-specific deterioration in white matter energy supply in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 76, 863–881. <https://doi.org/10.3233/JAD-200213>.
- Runtsch, M.C., Ferrara, G., Angiari, S. (2021). Metabolic determinants of leukocyte pathogenicity in neurological diseases. *J. Neurochem.* 158, 36–58. <https://doi.org/10.1111/jnc.15169>.
- Sabbagh, M.N., Chen, K., Rogers, J., Fleisher, A.S., Liebsack, C., Bandy, D., Belden, C., Protas, H., Thiyyagura, P., Liu, X., et al. (2015). Florbetapir PET, FDG PET, and MRI in Down syndrome individuals with and without Alzheimer's dementia. *Alzheimers Dement.* 11, 994–1004. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.01.006>.
- Saez-Atienzar, S., Masliah, E. (2020). Cellular senescence and Alzheimer disease: the egg and the chicken scenario. *Nat. Rev. Neurosci.* 21, 433–444. <https://doi.org/10.1038/s41583-020-0325-z>.
- Samuraki, M., Matsunari, I., Yoshita, M., Shima, K., Noguchi-Shinohara, M., Hamaguchi, T., Ono, K., Yamada, M. (2015). Cerebral amyloid angiopathy-related microbleeds correlate with glucose metabolism and brain volume in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 48, 517–528. <https://doi.org/10.3233/JAD-150274>.
- Satgé, D., Seidel, M.G. (2018). The pattern of malignancies in Down syndrome and its potential context with the immune system. *Front. Immunol.* 9, 3058. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03058>.
- Schapiro, M.B., Haxby, J.V., Grady, C.L. (1992). Nature of mental retardation and dementia in Down syndrome: study with PET, CT, and neuropsychology. *Neurobiol. Aging* 13, 723–734.
- Scheyer, O., Rahman, A., Hristov, H., Berkowitz, C., Isaacson, R.S., Diaz Brinton, R., Mosconi, L. (2018). Female sex and Alzheimer's risk: the menopause connection. *J. Prev. Alzheimers Dis.* 5, 225–230. <https://doi.org/10.14283/jpad.2018.34>.
- Schoch, J., Rohrer, T.R., Kaestner, M., Abdul-Khaliq, H., Gortner, L., Sester, U., Sester, M., Schmidt, T. (2017). Quantitative, phenotypical, and functional characterization of cellular immunity in children and adolescents with Down syndrome. *J. Infect. Dis.* 215, 1619–1628. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix168>.
- Schon, E.A., Kim, S.H., Ferreira, J.C., Magalhaes, P., Grace, M., Warburton, D., Gross,

- S.J. (2000). Chromosomal non-disjunction in human oocytes: is there a mitochondrial connection? *Hum. Reprod.* 15 (Suppl. 2),160–172. https://doi.org/10.1093/humrep/15.suppl_2.160.
- Schupf, N., Kapell, D., Lee, J.H., Ottman, R., Mayeux, R. (1994). Increased risk of Alzheimer's disease in mothers of adults with Down's syndrome. *Lancet* 344, 353–356. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)91398-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)91398-6).
- Schupf, N., Kapell, D., Nightingale, B., Lee, J.H., Mohlenhoff, J., Bewley, S., Ottman, R., Mayeux, R. (2001). Specificity of the fivefold increase in AD in mothers of adults with Down syndrome. *Neurology* 57, 979–984. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.6.979>.
- Schupf, N., Sergievsky, G.H. (2002). Genetic and host factors for dementia in Down's syndrome. *Br. J. Psychiatry* 180, 405–410.
- Schwartz, M., Duara, R., Haxby, J., Grady, C., White, B.J., Kessler, R.M., Kay, A.D., Cutler, N.R., Rapoport, S.I. (1983). Down's syndrome in adults: brain metabolism. *Science* 221, 781–783.
- Sims, N.R., Blass, J.P., Murphy, C., Bowen, D.M., Neary, D. (1987). Phosphofructokinase activity in the brain in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 21, 509–510. <https://doi.org/10.1002/ana.410210517>.
- Sinai, A., Mokrysz, C., Bernal, J., Bohnen, I., Bonell, S., Courtenay, K., Dodd, K., Gazizova, D., Hassiotis, A., Hillier, R., et al. (2018). Predictors of age of diagnosis and survival of Alzheimer's disease in Down syndrome. *J. Alzheimers Dis.* 61, 717–728. <https://doi.org/10.3233/JAD-170624>.
- Soininen, H., Solomon, A., Visser, P.J., Hendrix, S.B., Blennow, K., Kivipelto, M., Hartmann, T.; LipiDiDiet clinical study group (2021). 36-month LipiDiDiet multinutrient clinical trial in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 17, 29–40. <https://doi.org/10.1002/alz.12172>.
- St George-Hyslop, P.H., Tanzi, R.E., Polinsky, R.J., Haines, J.L., Nee, L., Watkins, P.C., Myers, R.H., Feldman, R.G., Pollen, D., Drachman, D. (1987). The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21. *Science* 235, 885–890. <https://doi.org/10.1126/science.2880399>.
- Stanley, M., Macauley, S.L., Holtzman, D.M. (2016). Changes in insulin and insulin signaling in Alzheimer's disease: cause or consequence? *J. Exp. Med.* 213, 1375–1385. <https://doi.org/10.1084/jem.20160493>.
- Starbuck, J.M. (2011). On the antiquity of trisomy 21: Moving Towards a quantitative diagnosis of Down syndrome in historic material culture. *J. Contemp. Anthropol.* 11, 2, 18–44.
- Stoltzner, S.E., Grenfell, T.J., Mori, C., Wisniewski, K.E., Wisniewski, T.M., Selkoe, D.J., Lemere, C.A. (2000). Temporal accrual of complement proteins in amyloid plaques in Down's syndrome with Alzheimer's disease. *Am. J. Pathol.* 156, 489–499. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64753-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64753-0).
- Strauss, D., Eyman, R.K. (1996). Mortality of people with mental retardation in California with and without Down syndrome, 1986–1991. *Am. J. Ment. Retard.* 100, 643–653.
- Sudduth, T.L., Greenstein, A., Wilcock, D.M. (2013). Intracranial injection of Gamagard, a human IVIg, modulates the inflammatory response of the brain and lowers Abeta in APP/PS1 mice along a different time course than anti-Abeta antibodies. *J. Neurosci.* 33, 9684–9692. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1220-13.2013>.
- Sullivan, K.D., Evans, D., Pandey, A., Hraha, T.H., Smith, K.P., Markham, N., Rachubinski, A.L., Wolter-Warmerdam, K., Hickey, F., Espinosa, J.M., Blumenthal, T. (2017). Trisomy 21 causes changes in the circulating proteome indicative of chronic autoinflammation. *Sci. Rep.* 7, 14818. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13858-3>.
- Teller, J.K., Russo, C., DeBusk, L.M., Angelini, G., Zaccheo, D., Dagna-Bicarelli, F., Scartezzini, P., Bertolini, S., Mann, D.M., Tabaton, M., Gambetti, P. (1996). Pres-

- ence of soluble amyloid beta-peptide precedes amyloid plaque formation in Down's syndrome. *Nat. Med.* 2, 93–95.
- Terada, T., Obi, T., Bunai, T., Matsudaira, T., Yoshikawa, E., Ando, I., Futatsubashi, M., Tsukada, H., Ouchi, Y. (2020). In vivo mitochondrial and glycolytic impairments in patients with Alzheimer disease. *Neurology* 94, e1592–e1604. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009249>.
- Terada, T., Theriault, J., Kang, M.S.P., Savard, M., Pascoal, T.A., Lussier, F., Tissot, C., Wang, Y.T., Benedet, A., Matsudaira, T., et al. (2021). Mitochondrial complex I abnormalities is associated with tau and clinical symptoms in mild Alzheimer's disease. *Mol. Neurodegener.* 16, 28. <https://doi.org/10.1186/s13024-021-00448-1>.
- Thal, D.R., Ghebremedhin, E., Orantes, M., Wiestler, O.D. (2003). Vascular pathology in Alzheimer disease: correlation of cerebral amyloid angiopathy and arteriosclerosis/lipohyalinosis with cognitive decline. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 62, 1287–1301.
- Thal, D.R., Griffin, W.S., de Vos, R.A., Ghebremedhin, E. (2008). Cerebral amyloid angiopathy and its relationship to Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 115, 599–609. <https://doi.org/10.1007/s00401-008-0366-2>.
- Town, T., Tan, J., Flavell, R.A., Mullan, M. (2005). T-cells in Alzheimer's disease. *NeuroMolecular Med.* 7, 255–264. <https://doi.org/10.1385/NMM:7:3:255>.
- Tramutola, A., Lanzillotta, C., Di Domenico, F., Head, E., Butterfield, D.A., Perlui, M., Barone, E. (2020). Brain insulin resistance triggers early onset Alzheimer disease in Down syndrome. *Neurobiol. Dis.* 137, 104772. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.104772>.
- Tsou, A.Y., Bulova, P., Capone, G., Chicoine, B., Gelaro, B., Harville, T.O., Martin, B.A., McGuire, D.E., McKelvey, K.D., Peterson, M., et al. (2020). Medical care of adults with Down syndrome: a clinical guideline. *JAMA* 324, 1543–1556. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17024>.
- Ulland, T.K., Colonna, M. (2018). TREM2—a key player in microglial biology and Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurol.* 14, 667–675. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0072-1>.
- Valentini, D., Marcellini, V., Bianchi, S., Villani, A., Facchini, M., Donatelli, I., Castrucci, M.R., Marasco, E., Farroni, C., Carsetti, R. (2015). Generation of switched memory B cells in response to vaccination in Down syndrome children and their siblings. *Vaccine* 33, 6689–6696. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.10.083>.
- Verhoog, Q.P., Holtman, L., Aronica, E., van Vliet, E.A. (2020). Astrocytes as guardians of neuronal excitability: mechanisms underlying epileptogenesis. *Front. Neurol.* 11, 591690. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.591690>.
- Verstegen, R.H.J., Driessen, G.J., Bartol, S.J.W., van Noesel, C.J.M., Boon, L., van der Burg, M., van Dongen, J.J.M., de Vries, E., van Zelm, M.C. (2014). Defective B-cell memory in patients with Down syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 134, 1346–1353.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.015>.
- Verstegen, R.H.J., Kusters, M.A.A. (2020). Inborn errors of adaptive immunity in Down syndrome. *J. Clin. Immunol.* 40, 791–806. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00805-7>.
- Vinters, H.V. (1987). Cerebral amyloid angiopathy. A critical review. *Stroke* 18, 311–324. <https://doi.org/10.1161/01.str.18.2.311>.
- Vlassenko, A.G., Gordon, B.A., Goyal, M.S., Su, Y., Blazey, T.M., Durbin, T.J., Couture, L.E., Christensen, J.J., Jafri, H., Morris, J.C., et al. (2018). Aerobic glycolysis and tau deposition in preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 67, 95–98. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.03.014>.
- Vlassenko, A.G., Raichle, M.E. (2015). Brain aerobic glycolysis functions and Alzheimer's disease. *Clin. Transl. Imaging* 3, 27–37. <https://doi.org/10.1007/s40336-014-0094-7>.

- Vlassenko, A.G., Vaishnavi, S.N., Couture, L., Sacco, D., Shannon, B.J., Mach, R.H., Morris, J.C., Raichle, M.E., Mintun, M.A. (2010). Spatial correlation between brain aerobic glycolysis and amyloid-b (Ab) deposition. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107, 17763–17767. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010461107>.
- Wang, J., Gu, B.J., Masters, C.L., Wang, Y.J. (2017). A systemic view of Alzheimer disease—insights from amyloid-b metabolism beyond the brain. *Nat. Rev. Neurol.* 13, 612–623. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.111>.
- Waugh, K.A., Araya, P., Pandey, A., Jordan, K.R., Smith, K.P., Granrath, R.E., Khanal, S., Butcher, E.T., Estrada, B.E., Rachubinski, A.L., et al. (2019). Mass cytometry reveals global immune remodeling with multi-lineage hypersensitivity to type I interferon in Down syndrome. *Cell Rep.* 29, 1893–1908.e4. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.10.038>.
- Weber, G.E., Koenig, K.A., Khrestian, M., Shao, Y., Tuason, E.D., Gramm, M., Lal, D., Leverenz, J.B., Bekris, L.M. (2020). An altered relationship between soluble TREM2 and inflammatory markers in young adults with Down syndrome: a preliminary report. *J. Immunol.* 204, 1111–1118. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1901166>.
- Wilcock, D.M., Griffin, W.S. (2013). Down's syndrome, neuroinflammation, and Alzheimer neuropathogenesis. *J. Neuroinflammation* 10, 84. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-10-84>.
- Wilcock, D.M., Hurban, J., Helman, A.M., Sudduth, T.L., McCarty, K.L., Beckett, T.L., Ferrell, J.C., Murphy, M.P., Abner, E.L., Schmitt, F.A., Head, E. (2015). Down syndrome individuals with Alzheimer's disease have a distinct neuroinflammatory phenotype compared to sporadic Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 36, 2468–2474. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.05.016>.
- Wilcock, D.M., Schmitt, F.A., Head, E. (2016). Cerebrovascular contributions to aging and Alzheimer's disease in Down syndrome. *Biochim. biophys. acta* 1862, 909–914. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.11.007>.
- Wilkins, H.M., Swerdlow, R.H. (2017). Amyloid precursor protein processing and bioenergetics. *Brain Res. Bull.* 133, 71–79. <https://doi.org/10.1016/j.brainres-bull.2016.08.009>.
- Wiseman, F.K., Al-Janabi, T., Hardy, J., Karmiloff-Smith, A., Nizetic, D., Tybulewicz, V.L., Fisher, E.M., and Strydom, A. (2015). A genetic cause of Alzheimer disease: mechanistic insights from Down syndrome. *Nat. Rev. Neurosci.* 16, 564–574. <https://doi.org/10.1038/nrn3983>.
- Wiseman, F.K., Pulford, L.J., Barkus, C., Liao, F., Portelius, E., Webb, R., Chávez-Gutiérrez, L., Cleverley, K., Noy, S., Sheppard, O., et al. (2018). Trisomy of human chromosome 21 enhances amyloid-b deposition independently of an extra copy of APP. *Brain* 141, 2457–2474. <https://doi.org/10.1093/brain/awy159>.
- Wu, W., Brickman, A.M., Luchsinger, J., Ferrazzano, P., Pichiule, P., Yoshita, M., Brown, T., DeCarli, C., Barnes, C.A., Mayeux, R., et al. (2008). The brain in the age of old: the hippocampal formation is targeted differentially by diseases of late life. *Ann. Neurol.* 64, 698–706. <https://doi.org/10.1002/ana.21557>.
- Wurtman, R.J. (2011). Non-nutritional uses of nutrients. *Eur. J. Pharmacol.* 668 (Suppl. 1), S10–S15. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.07.005>.
- Wurtman, R.J. (2014). A nutrient combination that can affect synapse formation. *Nutrients* 6, 1701–1710. <https://doi.org/10.3390/nu6041701>.
- Wurtman, R.J., Blusztajn, J.K., Maire, J.C. (1985). “Autocannibalism” of choline-containing membrane phospholipids in the pathogenesis of Alzheimer's disease-A hypothesis. *Neurochem. Int.* 7, 369–372. [https://doi.org/10.1016/0197-0186\(85\)90127-5](https://doi.org/10.1016/0197-0186(85)90127-5).
- Yan, X., Hu, Y., Wang, B., Wang, S., Zhang, X. (2020). Metabolic dysregulation contributes to the progression of Alzheimer's disease. *Front. Neurosci.* 14, 530219. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.530219>.

- Zammit, M.D., Laymon, C.M., Tudorascu, D.L., Hartley, S.L., Piro-Gambetti, B., Johnson, S.C., Stone, C.K., Mathis, C.A., Zaman, S.H., Klunk, W.E., et al. (2020). Patterns of glucose hypometabolism in Down syndrome resemble sporadic Alzheimer's disease except for the putamen. *Alzheimers Dement. (Amst)* 12, e12138. <https://doi.org/10.1002/dad2.12138>.
- Zhang, D., Raichle, M.E. (2010). Disease and the brain's dark energy. *Nat. Rev. Neurol.* 6, 15–28. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.198>.
- Zigman, W.B., Schupf, N., Jenkins, E.C., Urv, T.K., Tycko, B., Silverman, W. (2007). Cholesterol level, statin use and Alzheimer's disease in adults with Down syndrome. *Neurosci. Lett.* 416, 279–284. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.02.023>.
- Zilberter, Y., Zilberter, M. (2017). The vicious circle of hypometabolism in neurodegenerative diseases: ways and mechanisms of metabolic correction. *J. Neurosci. Res.* 95, 2217–2235. <https://doi.org/10.1002/jnr.24064>.

COMENTARIO FINAL

El mensaje fundamental de esta muy trabajada revisión es reconocer que, en la génesis de la enfermedad de Alzheimer dentro de la población con síndrome de Down, existen factores diferentes de los que intervienen en el resto de la población. Para explicar por qué es mucho más frecuente la EA en las personas con SD, no basta con que se genere mucha proteína preamiloide (APP) como consecuencia de la triple presencia del gen *APP* presente en el cromosoma 21, lo cual es un hecho plenamente comprobado; es preciso que existan otros factores distintos, propios del SD, para que ese exceso de APP se desvíe hacia la hiperproducción y depósito de las fibrillas tóxicas de proteína β -amiloide, y para que concurren otros elementos que promueven la patología Alzheimer. En efecto, a la toxicidad de este producto se suma la toxicidad generada por la presencia, propia del SD, de un estado alterado de neuroinflamación, de descontrol de la respuesta inmunitaria, y de complejas alteraciones metabólicas.

Podemos preguntarnos: ¿cuál es el elemento desencadenante de todo este enmarañado proceso que, en cascada, culmina lesionando tan gravemente el cerebro? Como se ha comprobado en algunas personas con SD en las que no hay triple dosis del gen *APP*, no aparece la EA. El exceso de la proteína APP, pues, es un elemento indispensable. Pero no parece explicar por sí mismo la aparición de la EA; no sería estrictamente determinante si no se asocian otros factores cuyas acciones y contribuciones son ampliamente explicadas en esta revisión.

Como es lógico, la dilucidación de los mecanismos patogénéticos condiciona la búsqueda y hallazgo de las correspondientes estrategias para prevenir y/o mitigar en el momento oportuno el desarrollo de la EA. Como era de esperar, la inmensa mayoría de los esfuerzos investigadores se ha centrado en la producción de productos que, por diversos mecanismos, reduzcan la sobrecarga de APP en el cerebro y en los vasos sanguíneos cerebrales. Su último exponente es la reciente aparición y aprobación del anticuerpo monoclonal lecanemab. Es de esperar que, al hilo del avance en nuestro conocimiento sobre los demás factores patogénéticos, surjan otros productos que contribuyan en tiempo y forma a impedir o aminorar la cascada de eventos que terminan por favorecer la iniciación y curso de la EA.

En cualquier caso, sigue clara la perspectiva de que la EA en el SD es un modelo de primer orden dentro de la investigación terapéutica. De ahí el interés por conseguir el reclutamiento de individuos con SD en las etapas tempranas en la que se inicia la EA. La imperiosa necesidad de su presencia ha sido resaltada en nuestro Cuaderno de

Actualidad nº 1, y las claves y normas de conducta para una correcta y ética programación de los ensayos clínicos han sido expuestas en el Cuaderno de Actualidad nº 2. Es esperanza de todos que el enorme esfuerzo mundial de investigación que se está realizando para encontrar claves de mejoría, consigan el éxito capaz de vencer una patología tan dolorosa y extensa.

Publicaciones de la Fundación Iberoamericana Down21

Colección DOCUMENTOS

- 100 Editoriales en Canal Down21
- Programación educativa para escolares con síndrome de Down. *E. Ruiz*
- Los bebés con síndrome de Down tienen derecho a vivir. *J.-A. Rondal*
- Respirar por la boca: Consecuencias, prevención y tratamiento. *S. Galetti*
- Síndrome de Down. Comunicar la noticia: Primer acto terapéutico. 3ª ed. *J. Flórez*
- Progresando juntos. Nuevos editoriales de www.down21.org (2010-2017). 2ª ed.
- ¿Cómo favorecer la autonomía personal de mi hijo con síndrome de Down? *B. Garvía*
- Regresión de origen desconocido en el síndrome de Down. Una nueva entidad. *J. Flórez, M.C. Ortega*
- Terapia farmacológica: Neurodesarrollo y neurodegeneración en el síndrome de Down. *Fundación Iberoamericana Down21*

Colección RECURSOS

- Síndrome de Down: lectura y escritura (sólo en versión digital). *M.V. Troncoso, M. del Cerro*
- Bienestar mental en los adultos con síndrome de Down: Una guía para comprender y evaluar sus cualidades y problemas emocionales y conductuales. *D. McGuire, B. Chicoine*
- Síndrome de Down: habilidades tempranas de comunicación. Una guía para padres y profesionales. *L. Kumin*
- Síndrome de Down: Neurobiología, neuropsicología, salud mental. Bases para la intervención en el aprendizaje, la conducta y el bienestar mental. *J. Flórez, B. Garvía, R. Fernández-Olaria*
- Educación postsecundaria en entorno universitario para alumnos con discapacidad intelectual. Experiencias y resultados. *D. Cabezas, J. Flórez (Coord.)*
- Síndrome de Down y Autismo: Cuando dos mundos se encuentran. Una guía para padres y profesionales. *M. Froehle, R. Zaborek (Coord.)*

- Psicoterapia y Farmacoterapia en la Discapacidad Intelectual. *B. Garvía, J. Flórez*
- Enfermedad de Alzheimer & Síndrome de Down: Guía práctica para cuidadores. *J. Moran y National Down Syndrome Society*
- Síndrome de Down. Mi visión y presencia. *M.V. Troncoso.*
- La esperanza pedagógica vivida por padres de hijos con síndrome de Down. *K. Armijos Yambay*
- La vida adulta en el síndrome de Down. *J. Flórez (Coord.)*
- Terapia farmacológica: Neurodesarrollo y neurodegeneración en el síndrome de Down. *Fundación Iberoamericana Down21*

Cuadernos de Actualidad

- La investigación en el síndrome de Down: propuestas actuales y recomendaciones. *J.A. Hendrix et al.*
- La medición de los resultados en los estudios de investigación sobre las personas con síndrome de Down. *Anna J Esbensen et al.*
- Enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down: 1. Perspectivas familiares. *J. Flórez.* 2. Causas, algo más que amiloide *A.C. Martini et al.*

REVISTAS

- Revista Virtual Canal Down21 , mensual
- Síndrome de Down: Vida Adulta, cuatrimestral

PÁGINAS WEB

- www.down21.org
- www.downciclopedia.org
- www.sindromedownvidaadulta.org

El contenido de este Cuaderno de Actualidad consta de dos partes. La primera parte ofrece a los familiares, los cuidadores y los agentes sociales que atienden a la población adulta con síndrome de Down (SD) una información objetiva y calculadamente sencilla sobre lo que significa la enfermedad de Alzheimer (EA) en el SD, la realidad de su presencia. Y lo hace confrontándola con un estudio en el que se objetivan los conocimientos (y la carencia de ellos) sobre la EA y sus consecuencias en una población claramente implicada en la atención directa a las personas con SD, como son los cuidadores.

La segunda parte, dirigida a especialistas, ofrece una revisión en la que se manejan y discuten hipótesis sobre los mecanismos biológicos que concurren y son responsables de que la génesis de la EA aparezca con mayor frecuencia en el SD que en la población general y en el resto de patologías que ocasionan discapacidad intelectual. Su conocimiento puede ayudar a encontrar nuevas vías terapéuticas que palíen el desarrollo y el curso de la enfermedad.

Concluye con una exposición de guías y material informativo de gran utilidad para los cuidadores que atienden a las personas con SD en estas etapas finales de su envejecimiento.

