

O DESARRANJO GENÉTICO QUE CORRELACIONA SÍNDROME DE DOWN COM A DOENÇA DE ALZHEIMER



Adriano Correa Cordeiro¹, Ana Flávia Borges
Carvalho E Silva¹, Anna Cecília Mendes
de Oliveira¹, Maria Eduarda Baldão
Dipe¹, Francielle Marques Araujo²

1 Discente da Faculdade Atenas Campus Passos

2 Docente da Faculdade Atenas Campus Passos

FACULDADE ATENAS

E-mails: adrianoerreacordeiro@gmail.com, anaflavia.borges26@gmail.com,
cecianna02@gmail.com, francielleatenas@gmail.com

Introdução

A doença de Alzheimer (DA), que acomete cerca de 50 milhões de pessoas no mundo, é uma doença neurodegenerativa progressiva, irreversível, responsável pela perda da memória e a síndrome de Down (SD) causa susceptibilidade para o desenvolvimento de DA¹. Já a SD é caracterizada por ser um desarranjo genético causado por uma cópia extra do cromossomo 21. O risco de demência ao longo da vida em indivíduos com SD é 95%, com idade mediana de início de 55 anos ^{2 3}. A maioria dos adultos com SD que morrem após 36 anos tem diagnóstico de demência ⁴, associado a uma superprodução de peptídeos amilóide- β ($A\beta$) derivados a partir do processamento proteolítico da proteína precursora amilóide (APP) por proteases chamadas β - e gama-secretase. Toda essa cascata, leva ao desequilíbrio responsável pela formação das placas amiloides de forma anterior ao aparecimento das

características neuropatológicas comuns da doença de Alzheimer ^{2 3 4}.

Objetivo

Esclarecer possíveis relações genéticas entre a síndrome de Down e a doença de Alzheimer.

Metodologia

Para detalhar a nossa pergunta norteadora: "Qual a relação genética entre síndrome de Down e Alzheimer?", foi realizada uma busca minuciosa com as seguintes palavras chaves em inglês: "Down Syndrome and Alzheimer Disease". Esta análise foi feita nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Pubmed, obtendo um total de 187 artigos completos. Todos os resumos foram avaliados novamente de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão foram: Estudos observacionais, Estudos de prognósticos e Ensaio clínico controlado; artigos em inglês; artigos completos; artigos que responderam à pergunta norteadora. Critérios de exclusão: artigos não encontrados na íntegra; artigos que não responderam à

pergunta norteadora; artigos de revisão. Foram selecionados artigos de 2014 a 2020. Seguindo os critérios citados foram selecionados cinco artigos.

Resultado

Titulo	Amostra	Resultados
Characterization of monomeric and soluble aggregated A β in Down's syndrome and Alzheimer's disease brains.	Um grupo com Alzheimer; um grupo com síndrome de Down e um grupo controle sem anormalidades	Todos os peptídeos A β encontrados na doença de Alzheimer também estavam presentes na síndrome de Down, indicando vias semelhantes de produção, degradação e acúmulo do peptídeo.
Cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease in a cohort of adults with Down syndrome.	44 adultos (feminino e masculino) com Alzheimer e Down com idade entre 25 e 66 anos.	Anormalidades nos biomarcadores analisados indicam deposição de amiloide, taupatia, neurodegeneração, disfunção sináptica e neuroinflamação e foram associadas ao aumento do comprometimento cognitivo.
Plasma biomarkers for amyloid, tau, and cytokines in Down syndrome and sporadic Alzheimer's disease.	Adultos com síndrome de Down (n = 31). Adultos com doença de Alzheimer esporádica (n = 27) Controles pareados por idade ao grupo com síndrome de Down (n = 27).	As concentrações de A β ₄₀ , A β ₄₂ e IL1 β foram maiores no grupo com síndrome de Down, com maior razão A β ₄₂ / A β ₄₀ nos controles. O grupo com síndrome de Down apresentou associações positivas moderadas entre as concentrações de tau e A β ₄₂ e IL1 β . Apenas a concentração de NFL no grupo com síndrome de Down apresentou associação positiva significativa com a idade.
Phosphorylated A β peptides in human Down syndrome brain and different Alzheimer's-like mouse models	Três indivíduos com síndrome de Down (46, 47 e 55 anos), 12 indivíduos com doença de Alzheimer esporádica (média, 86 \pm 7 anos), oito cérebros de idosos não demenciados como controle (média, 67 \pm 10 anos) e seis linhas de camundongos transgênicos que são comumente modelos de AD.	Deposição de espécies A β fosforiladas em cérebros de pessoas com síndrome de Down, demonstrando a semelhança da deposição de A β na doença de Alzheimer e na síndrome de Down.
Targeting increased levels of APP in Down syndrome: Posiphen-mediated reductions in APP and its products reverse endosomal phenotypes in the Ts65Dn mouse model	Modelo de camundongo Ts65Dn de DS e efeitos do Posiphen.	Normalização dos níveis de fl-APP e fragmentos C-terminais. Pequenas reduções nas espécies A β , restauração aos níveis normais da atividade da Tau fosforilada.

Discussão

A frequência do acometimento de Alzheimer em pessoas com síndrome de Down é alta, acredita-se que esta relação se deva às proteínas A β e Tau. A proteína A β é sintetizada a partir do gene *APP* que codifica a

proteína precursora de A β , gene presente no cromossomo 21. A proteína TAU é produzida em uma via alternativa do gene *MAPT* (Tal microtubule-associada a proteína) e tem como função estabilizar os microtúbulos dos neurônios, ela está ligada diretamente a DA quando não exerce corretamente sua função. A principal hipótese sobre essa cascata resultar em aumento de DA em pessoas com SD é de que oligômeros de A β interajam com oligômeros de Tau em processos iminentes⁵. Outra hipótese, não descartada, é que o desequilíbrio de produção e secreção de A β corrobore para a formação de placas amiloides subsequentes por conta do acúmulo de amiloides- β no cérebro, sem contar no acúmulo de Tau¹. Partindo dessas ideias, cria-se a hipótese de que parte da perda cognitiva de um portador de SD possa estar interligada com esse fato, uma vez que há o estágio pré-sintomático de DA em portadores de SD². Os resultados obtidos são em geral que os padrões de peptídeos A β têm semelhança na SD e na DA, porém, não foi encontrado peptídeos A β além do usual em pessoas com SD apesar de terem mais APP¹. A idade é um fator para a evolução da DA, sendo esse um problema para comparar grupos de estudo, já que os participantes com SD geralmente são mais jovens, apesar disso é notável que os participantes do grupo de SD tem a mesma deposição de placas A β , que é um achado da DA, em quantidades maiores quando comparados aos estudados com DA³.

Conclusão

O acometimento do Alzheimer em pessoas com síndrome de Down é muito frequente, considerando a relação das proteínas envolvidas na doença e a cópia extra do cromossomo 21. No entanto, apesar de inúmeros indicativos das relações, não é possível ter-se uma conclusão concreta da relação genética da síndrome de Down e doença de Alzheimer, uma vez que os estudos ainda possuem um caráter precoce.

reverse endosomal phenotypes in the Ts65Dn mouse model. *Alzheimer's & Dementia*, v. 17, n. 2, p. 271-292, 2021.

Referências Bibliográficas

GKANATSIU, Eleni et al. Characterization of monomeric and soluble aggregated A β in Down's syndrome and Alzheimer's disease brains. *Neuroscience Letters*, v. 754, p. 135894, 2021.

HENSON, Rachel L. et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease in a cohort of adults with Down syndrome. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, v. 12, n. 1, p. e12057, 2020.

STARTIN, Carla M. et al. Plasma biomarkers for amyloid, tau, and cytokines in Down syndrome and sporadic Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, v. 11, n. 1, p. 1-12, 2019.

KUMAR, Sathish; LEMERE, Cynthia A.; WALTER, Jochen. Phosphorylated A β peptides in human Down syndrome brain and different Alzheimer's-like mouse models. *Acta Neuropathologica Communications*, v. 8, n. 1, p. 1-14, 2020.

CHEN, Xu-Qiao et al. Targeting increased levels of APP in Down syndrome: Posiphen-mediated reductions in APP and its products