

# ESTRÉS OXIDATIVO EN SÍNDROME DE DOWN

## OXIDATIVE STRESS IN DOWN SYNDROME

---

---

Carmen Castillo Angulo<sup>a\*</sup>

Fechas de recepción y aceptación: 4 de abril de 2020 y 2 de mayo de 2020

### RESUMEN

*Introducción:* El síndrome de Down (SD) es un trastorno multisistémico considerado la causa genética más frecuente de discapacidad intelectual. Es un síndrome relacionado con el neurodesarrollo, caracterizado por un retraso a nivel neurológico que se encuentra vinculado a la enfermedad del Alzheimer (EA). Una característica destacada de esta demencia son los niveles de estrés oxidativo (EO), que pueden tener un impacto en la patogenia del SD. *Objetivos:* Identificar el rol que desempeña el EO en la etiopatogenia del SD. *Metodología:* Estudio descriptivo, analítico y transversal basado en una revisión bibliográfica narrativa de los artículos recuperados mediante revisión bibliográfica de la base de datos Pubmed, con impacto *Journal Citation Report* (JCR). Para la búsqueda se emplearon palabras clave: *Down's syndrome, Oxidative stress, Plaque Amyloid, Alzheimer Disease, Superoxide Dismutase, Mitochondria*. *Resultados y discusión:* A partir de los objetivos planteados, y tras aplicar las estrategias de búsqueda se seleccionaron finalmente 107 artículos, que fueron analizados y discutidos. *Conclusiones:* Como consecuencia del elevado EO que presentan los pacientes con SD, se produce una gran cantidad de problemas de salud relacionados a su

<sup>a</sup> Departamento de Oncología Radioterápica. Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón.

\* Correspondencia: Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón. Departamento de Oncología Radioterápica. Avenida del Dr. Clarà, 19. 12002 Castellón de la Plana. España.

E-mail: comunicacion@hospitalprovincial.es



vez etiopatogénicamente con alteraciones genéticas, alteraciones mitocondriales y aparición de placas amiloideas.

*Palabras clave:* síndrome de Down, estrés oxidativo, mitocondria.

## ABSTRACT

*Introduction:* Down Syndrome (SD) is a multisystemic disorder considered the most common genetic cause of intellectual disability. Is a neurodevelopmental-related disease, characterized by a neurological delay that is linked to Alzheimer's disease (EA), a prominent characteristic of this dementia is the levels of Oxidative Stress (EO), which can have an impact on SD pathogeny. *Objectives:* To identify the role that EO plays in SD etiopathogenesis. *Methodology:* Descriptive, analytical and cross-sectional study based on a narrative bibliographic review of the articles retrieved through a bibliographic review of the Pubmed database, with the impact of the Journal Citation Report (JCR). For the search, keywords were used: Down's syndrome, Oxidative stress, Plaque Amyloid, Alzheimer Disease, Superoxide Dismutase, Mitochondria. *Results and discussion:* Based on the objectives set, and after applying the search strategies, 107 articles were finally selected, which were analyzed and discussed. *Conclusions:* As a consequence of the high EO presented by patients with DS, a large number of health problems occur that are etiopathogenically related to genetic alterations, mitochondrial alterations and the appearance of amyloid plaques.

*Keywords:* Down's syndrome, stress oxidative, mitochondria.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down (SD) constituye la causa genética más frecuente de discapacidad intelectual y está producida por una trisomía total o parcial en el cromosoma 21. Es una variación genética relacionada con el neurodesarrollo, caracterizada por un retraso a nivel neurológico<sup>1</sup> asociado con una deficiencia en el lenguaje, con el aprendizaje y con un perfil craneofacial atípico y una mayor susceptibilidad a padecer defectos cardiacos congénitos y trastornos metabólicos e inmunológicos<sup>2</sup>. Se basa en un trastorno multisistémico causado, en la mayoría de los casos, por la no disyunción meiótica, mitótica o una translocación desequilibrada del par 21<sup>3,4</sup>, y como resultado se producen las tres copias de todo o parte del ya mencionado cromosoma, por lo que recibe el nombre de trisomía del par 21. La incidencia global del SD aumenta con la edad materna y su aparición varía en diferentes poblaciones (desde un caso de cada 319 nacidos vivos a 1 caso de cada 1000 nacidos vivos)<sup>5</sup>.



Como en la mayoría de los cuadros que se deben a un desequilibrio cromosómico, el SD afecta a múltiples sistemas y causa defectos estructurales y funcionales, aunque no todos están presentes en cada persona. La mayoría tienen cierto grado de afectación cognitiva y en etapas tempranas de la vida tanto los retrasos de la motricidad gruesa como del lenguaje son evidentes. Alrededor del 50 % de los RN tiene cardiopatías congénitas<sup>6</sup>.

El proceso de envejecimiento parece estar acelerado, y la expectativa de vida promedio es de alrededor de los 55 años. Esta expectativa de vida disminuye principalmente por las cardiopatías y, en menor grado, por la mayor susceptibilidad a infecciones. Existe un mayor riesgo a sufrir la EA a una edad temprana<sup>6</sup>.

Diversos trabajos científicos avalan la presencia de envejecimiento orgánico en los sistemas de la persona con SD, incluido su cerebro, esta situación puede aumentar su riesgo de deterioro cognitivo relacionado con la edad y la EA<sup>7</sup>. Todos estos cambios provocan una disminución progresiva y relacionada con la edad de todo el volumen cerebral y, especialmente, en las regiones frontales, lóbulos parietales y lóbulos temporales, las reducciones que se producen no se encuentran relacionadas con el género, el volumen intracraneal o la función cognitiva general<sup>8-10</sup>.

La producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y de las especies reactivas de nitrógeno (RNS) es una parte esencial del metabolismo del ser humano y se observa bajo diferentes condiciones fisiológicas, particularmente en sistemas generadores de ATP. Sin embargo, cuando la producción de estas especies excede de los niveles deseados debido al aumento de la producción y/o a una eliminación reducida, es decir, a una disminución de la respuesta antioxidante, el desequilibrio en el estado redox producido conduce al estrés oxidativo (EO)<sup>11-13</sup>. La presencia de niveles altos de EO ha sido documentada ya desde el inicio, durante la vida embrionaria<sup>14</sup>, pues incluso se encuentran presentes en el útero, pero el deterioro cognitivo no se producirá hasta décadas después<sup>15-17</sup>. Por consiguiente, a pesar de la valoración adicional de otras anomalías genéticas relacionadas con la trisomía 21, la evidencia apunta a un estado prooxidante crónico en el SD<sup>18-22</sup>. La presencia de EO se ha asociado durante mucho tiempo con el SD y puede estar implicada en el desarrollo de complicaciones de salud crónicas relacionadas con él<sup>23,24</sup>. En este sentido, se ha demostrado que el EO relacionado con la patogénesis



y la progresión del SD se debe a una desregulación de la expresión de genes/proteínas asociada con la trisomía característica del síndrome<sup>26</sup>.

En función de los antecedentes, los objetivos del estudio son determinar el rol del EO en la etiopatogenia del SD, tratando de establecer relación del EO en pacientes con SD con la aparición de placas amiloides, el impacto del EO en las alteraciones mitocondriales en pacientes con SD y los genes alterados en consecuencia del EO más relacionados con la patogenia del SD.

## METODOLOGÍA

Se trata de un estudio descriptivo, analítico y transversal de los artículos recuperados mediante revisión bibliográfica de la base de datos Pubmed, para lo cual se emplearon las palabras clave: *Down's syndrome*, *Oxidative stress*, *PlaqueAmyloid*, *Alzheimer Disease*, *Superoxide Dismutase* y *Mitochondria*, reconocidas todas ellas en la plataforma MeSH. Para acreditar la calidad de los artículos seleccionados, todos estaban indexados con impacto *Journal Citation Report* (JCR). Finalmente se incluyeron en el análisis 107 artículos.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### *Rol del estrés oxidativo (EO) en la etiopatogenia del síndrome de Down (SD)*

El EO posee efectos nocivos sobre las células y tejidos del organismo, lo que provoca un deterioro en las bases nitrogenadas del ADN, la desnaturalización de proteínas que conduce a la producción de proteínas carboniladas y la peroxidación lipídica. Esta peroxidación lipídica aparece como consecuencia de la interacción de las ROS con los ácidos grasos poliinsaturados que se encuentran en membranas o lipoproteínas, e induce a la formación de varios productos, entre los que se incluye el malondialdehído (MDA)<sup>27-29</sup>, que conforma unos de los productos más estudiados de la peroxidación de los ácidos grasos insaturados e indica un aumento en el EO<sup>11,28-30</sup>.



Como se ha mencionado anteriormente, el EO aparece cuando existe un desequilibrio entre las ROS y la capacidad de las células de amortiguar estas especies altamente reactivas. Cuando tiene lugar esta circunstancia, las ROS producen daños a las macromoléculas, como los lípidos, el ADN<sup>26</sup> y las neuronas, lo que causa apoptosis neuronal que puede contribuir al retraso mental temprano y predisponer a la EA en adultos<sup>15</sup>. Además, varias líneas de evidencia indican que la falta de equilibrio en el metabolismo de las ROS juega un gran papel en el desarrollo del SD<sup>22,31</sup>, pudiendo contribuir al envejecimiento acelerado<sup>32-34</sup>. Es importante añadir que el EO y los cambios redox juegan un doble papel en el SD; por una parte, a niveles bajos promueven la proliferación celular, mientras que, por otra parte, a niveles más altos producen daño oxidativo e inician la apoptosis<sup>35,36</sup>. En concreto, los pacientes con SD son más vulnerables al EO en plasma, eritrocitos, tejido cerebral, cardíaco y pulmonar, mucosa gástrica y timo, lo que sugiere que la reducción de la capacidad antioxidante contribuye al desarrollo de ciertas características fenotípicas del SD, alta incidencia en leucemia y aterosclerosis, envejecimiento temprano, trastornos neurodegenerativos como la EA y el defecto inmunológico<sup>34</sup>, además de una predisposición a enfermedades infecciosas de las vías respiratorias y del sistema gastrointestinal<sup>11,37-39</sup>.

Por otra parte, las mitocondrias representan la principal fuente de producción de superóxidos y, en personas con SD, se ha demostrado que sufren alteraciones de proteínas mitocondriales en sus células. Una consecuencia de la producción defectuosa de energía mitocondrial es el aumento de la generación de radicales libres (como los radicales superóxido e hidroxilos), que normalmente son producidos como consecuencia del metabolismo oxidativo. Estos radicales libres poseen la capacidad de oxidar lípidos, proteínas, ácidos nucleicos y otras moléculas, lo que provoca una alteración en su estructura y función<sup>40</sup>. El aumento del número de radicales libres constituye una característica del SD<sup>41</sup>.

Finalmente cabe destacar que es la presencia de niveles elevados de 8-hidroxí-2'-desoxiguanosina, un marcador del daño oxidativo del ADN y del MDA, resultado de la peroxidación lipídica, la que proporciona una evidencia directa del aumento del EO en SD<sup>42</sup>.



### *Relación del estrés oxidativo (EO) en pacientes con síndrome de Down (SD) y la aparición de placas amiloides*

En el SD, los adultos tienen un alto nivel de deposición de péptido beta amiloide ( $A\beta$ ) en el cerebro<sup>43</sup>. Esto es atribuible a la triplicación y la sobre-expresión del gen de la proteína precursora del  $A\beta$ <sup>7</sup>, también conocida como proteína precursora amiloide (PPA)<sup>44</sup>, ubicada en el cromosoma 21<sup>45-47</sup>.

El agotamiento de la energía mitocondrial y el EO pueden inducir cambios amiloidogénicos en el procesamiento de la APP<sup>48-51</sup>, lo que sugiere un posible vínculo entre la disfunción mitocondrial, el EO y la producción de  $A\beta$ , ya que el EO y los déficits de energía pueden desempeñar papeles críticos al promover la oligomerización y deposición de  $A\beta$ <sup>52</sup>.

En diferentes estudios se ha comprobado que los adultos con SD presentan una relación muy significativa entre la edad y el volumen en los lóbulos frontal, lateral y parietal y en los ventrículos laterales<sup>7,53</sup>. Sorprendentemente, la atrofia en estas regiones de materia gris y la dilatación de los ventrículos puede explicarse por el vínculo entre el SD y la EA. Las personas con SD tienen un riesgo mucho mayor de desarrollar EA de forma progresiva y dependiente de la edad<sup>43,47</sup>, y hasta un 70 % desarrolla demencia a los 70 años<sup>54</sup>. El riesgo de EA en SD está relacionado principalmente con la particularidad de la PPA. Esto, según han revelado diferentes estudios *post mortem*<sup>55,56</sup>, conlleva la presencia en el cerebro de casi todos los individuos con SD, a partir de la cuarta década de vida, de placas beta amiloides<sup>57</sup>; y este hecho característico de la EA posee efectos neurotóxicos que pueden conducir a la neurodegeneración y a la pérdida del volumen cerebral<sup>53,58-60</sup>. Los ventrículos laterales inferiores están rodeados de estructuras de materia gris subcorticales y estas (particularmente el hipocampo, la corteza entorrinal y la amígdala) acumulan placas amiloides tanto en la EA<sup>61,62</sup> como en el SD<sup>53,63-67</sup>.

En un estudio en el que se buscaron aptámeros específicos del ARN, los resultados demostraron que hasta casi el 20 % del  $A\beta$  generado en las membranas plasmáticas (o intracelulares), como resultado de la escisión proteolítica de la APP por las secretasas  $\beta$  y  $\gamma$ , puede permanecer dentro de la membrana. Los exosomas funcionales que contienen el grupo seleccionado de aptámeros pueden inhibir la formación de agregados tóxicos de  $A\beta$  en el sitio de su nucleación, o pueden inhibir la actividad del canal amiloide y reducir la



producción de ROS por las mitocondrias. Los aptámeros de ARN específicos para la membrana A $\beta$  podrían servir tanto en el tratamiento de la EA como en la terapia preventiva de la demencia para niños y adultos jóvenes con SD<sup>47</sup>.

### *Impacto del estrés oxidativo (EO) en las alteraciones mitocondriales en pacientes con síndrome de Down (SD)*

La relación entre el EO y la disfunción mitocondrial es de especial importancia, ya que además de conformar las dos características destacadas del SD<sup>26</sup>, el papel que desarrolla este orgánulo es fundamental no solamente como sitio importante de producción de las ROS, sino como objetivo de estas<sup>22,68</sup>. Las mitocondrias son el sitio primario de generación de energía celular y acumulación de las ROS, y niveles elevados de estas son perjudiciales para el desarrollo de la función celular normal<sup>69</sup>; debido a este hecho, el papel de las mitocondrias es esencial en el daño oxidativo relacionado con la edad<sup>35,26</sup>. La función mitocondrial deficiente se encuentra en todos los tipos de células de los individuos con SD analizadas en cultivo, entre las que se encuentran incluidas las neuronas, astrocitos, células pancreáticas, células endoteliales, células musculares lisas, fibroblastos y células linfoblastoides<sup>22,70</sup>. Por lo tanto, la disfunción mitocondrial puede contribuir a varios fenotipos comunes presentes en los sujetos con SD, incluyendo: bajo tono muscular, alteraciones del sistema inmunitario y una mayor incidencia tanto de la diabetes como de EA. La morfología mitocondrial de las neuronas fetales y los astrocitos de los pacientes con SD presenta alteraciones del metabolismo de PPA, lo que lleva a la secreción reducida de la forma secretada neurotrófica de PPA y a la retención intracelular y agregación de A $\beta$ <sup>52</sup>, además de provocar una disminución en la formación de ATP, lo que sugiere un vínculo estrecho entre la disfunción mitocondrial y la progresión de la EA en individuos con SD<sup>17,22,71</sup>.

La herencia materna de las mitocondrias y el ADN mitocondrial (ADNmt) se observa universalmente en humanos y en la mayoría de los animales<sup>72</sup>. El ADNmt es más susceptible a mutaciones que el ADN genómico, y estas mutaciones se encuentran asociadas a una exacerbación de defectos en la fosforilación oxidativa y con la pérdida de antioxidantes de bajo peso molecular, acontecimientos que juntos llevan a un mayor daño oxidativo<sup>22,73,74</sup>. El



ADNmt contiene genes que codifican parcialmente las proteínas de la cadena respiratoria, y una pérdida significativa de este ADN dará como resultado una fosforilación oxidativa disfuncional y una energía de producción deteriorada. Tanto las mutaciones como las deleciones de ADNmt se acumulan con la edad, particularmente en los ovocitos, ya que estos tienen el mayor número de copias de mitocondrias y ADNmt en comparación con cualquier célula<sup>75,76</sup>, lo que ocurre sobre todo por errores en la replicación y reparación del ADNmt<sup>76-80</sup>. La fosforilación oxidativa mitocondrial proporciona una energía gracias a la cual los cromosomas se separan y se produce la meiosis. En algunas madres mayores puede que la producción de energía mitocondrial no sea suficiente para efectuar un proceso de meiosis normal, lo que provoca procesos de no-disyunción. Como las mitocondrias son maternas, si estas no tenían la capacidad de producir una meiosis normal, las mitocondrias fetales también son incapaces de cumplir con los requerimientos de energía respecto al crecimiento normal y el desarrollo. La gran mayoría de madres entre edades de 19 y 29 años que den a luz a bebés con SD tenían madres mayores de 30 años<sup>81</sup>. Curiosamente, varias de las manifestaciones asociadas con el EO y la disfunción mitocondrial también son típicas de los procesos de envejecimiento<sup>82</sup> y las neuropatías seniles<sup>83,84</sup>, destacando la relación entre el EO, la disfunción mitocondrial y el envejecimiento acelerado, que son todos ellos características destacadas del SD<sup>22</sup>. Si bien abundantes investigaciones respaldan la idea de que la reducción del EO se asocia con una mayor vida útil<sup>35,85-88</sup>.

*Genes alterados en consecuencia del estrés oxidativo (EO) se encuentran más relacionados con la patogenicidad del síndrome de Down (SD)*

El cromosoma 21 incluye genes para la PPA, para la enzima superóxido dismutasa 1 (SOD1)<sup>89</sup> y para el regulador endógeno de la calcineurina 1 (RCAN1). Este último se encuentra involucrado en muchos procesos fisiológicos y patogénesis de la enfermedad por los mecanismos calcineuro-dependientes e independientes<sup>67,90</sup>. Este gen se encuentra principalmente en cerebro, corazón, músculo esquelético<sup>91</sup>, tejidos endocrinos (incluida la glándula suprarrenal)<sup>92</sup> y páncreas<sup>67,93</sup>; además, debido a su ubicación, la regulación de RCAN1 ha estado implicada en el desarrollo de la válvula cardíaca, el apren-





dizaje y la memoria, el desarrollo del sistema inmune, hipertrofia cardíaca, inflamación, angiogénesis y tumorigénesis<sup>86,94-98</sup>. La sobreexpresión de RCAN1 activa el proceso apoptótico al inducir altos niveles de ROS; y este hecho se encuentra vinculado a las anormalidades cerebrales y el retraso mental tanto en el SD como en la EA, ya que la apoptosis neuronal y el deterioro cognitivo y neuronal<sup>99-101</sup> están relacionados con niveles bajos de antioxidantes y daño mitocondrial tanto en SD como en la EA<sup>15,102,103</sup>.

Los altos niveles de EO se han atribuido a la triplicación y la expresión elevada de SOD1 en los pacientes con SD<sup>15</sup>. La expresión elevada de SOD1 se postula para aumentar la producción de peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) y causar daño oxidativo y muerte celular<sup>104</sup>. La SOD1 representa un antioxidante esencial y conforma la principal superóxido dismutasa (SOD) intracelular, ya que se localiza principalmente en el citosol<sup>105-107</sup> y en el espacio intermembrana de las mitocondrias<sup>104,108</sup>. La SOD1 es una enzima particularmente importante porque convierte un oxidante altamente reactivo, un radical superóxido, en un no radical ( $H_2O_2$ ) que debe desintoxicarse aún más. Por tanto, su función consiste en formar  $H_2O_2$  a partir de la dismutación del radical superóxido<sup>108</sup>. No es sorprendente entonces que tanto la eliminación de SOD1 (es decir, niveles más altos de radicales superóxido) como la sobreexpresión de SOD1 (es decir, niveles más altos de  $H_2O_2$ ) puedan conducir al EO del músculo esquelético<sup>109-115</sup>. Por lo tanto, el efecto de la expresión elevada de la proteína SOD1 debe depender del equilibrio entre los efectos beneficiosos de eliminar el radical superóxido y los posibles efectos adversos de la generación elevada de producción de hidrógeno<sup>104,109</sup>.

El  $H_2O_2$  puede experimentar reacción con los complejos ferrosos y cuprosos para producir el radical hidroxilo altamente reactivo. Por lo tanto, una mayor expresión de SOD1 en SD podría desempeñar un papel en el desarrollo de la debilidad muscular, al aumentar la producción de  $H_2O_2$  y de las ROS que conducen a lesiones oxidativas, desregulación de la señalización redox y muerte celular<sup>15,104,109</sup>. Este concepto está ampliamente respaldado por los hallazgos de ratones transgénicos que sobreexpresan SOD1, y que exhiben EO del músculo esquelético<sup>104,109-113</sup>. De igual modo cabe añadir que la SOD1 proviene de la SOD, que también conduce a un nivel de ROS elevado<sup>20,34</sup>. Esto se debe a la trisomía que tienen en el cromosoma 21 los pacientes con SD, que poseen una actividad de SOD1 un 50 % mayor que la de la población diploide



normal de acuerdo con el efecto de dosificación del gen. Sin embargo, el papel de SOD1 en esta enfermedad sigue sin estar claro, pero se postula que el aumento de la actividad de SOD1 eleva los niveles de  $H_2O_2$ , que se vuelve tóxico<sup>116</sup>, aspecto que explica los signos generalizados de EO en el SD<sup>17,117,118</sup>.

Debemos resaltar el hecho de que el alto contenido de lípidos del tejido nervioso, junto con su alta actividad metabólica aeróbica y su consecuente alto consumo de oxígeno, dejan al cerebro particularmente susceptible al daño oxidativo<sup>13,34,119</sup>; se produce un aumento de la actividad del SOD que no es seguido por un aumento de las enzimas que metabolizan el  $H_2O_2$ , por lo que el tejido cerebral de las personas con SD se considera particularmente susceptible a la lesión oxidativa<sup>46,120</sup>. Una producción elevada de  $H_2O_2$  afecta al aumento de la tasa de apoptosis en las células de individuos con SD<sup>121</sup>, ya que los datos sugieren que el EO parece ser la consecuencia de bajos niveles de agentes reductores y enzimas que eliminan el  $H_2O_2$ <sup>34,122</sup>. Además, es importante destacar que el EO es un medidor bioquímico de este proceso, ya que cantidades elevadas de ROS intracelular son suficientes para desencadenar la muerte celular. Por lo que se puede decir que las ROS son un potente inductor de la apoptosis<sup>103,123</sup>. Y es por este motivo que el papel del EO en la neurodegeneración está muy reconocido, pero en el caso de la neuropatología del SD y de la EA, las similitudes genéticas, debido al hecho de que algunos de los genes responsables de la forma familiar de EA están codificados por el cromosoma 21, proporcionan la base para comprender mejor las vías desreguladas específicamente<sup>13</sup>.

En función de este análisis y respondiendo a los objetivos planteados, las conclusiones que se obtienen son las siguientes.

Los pacientes con SD son más vulnerables al EO, lo que sugiere que la reducción de la capacidad antioxidante contribuye al desarrollo de ciertas características fenotípicas del SD, alta incidencia en leucemia y aterosclerosis, el envejecimiento temprano, trastornos neurodegenerativos como EA y defecto inmunológico, además de una predisposición a enfermedades infecciosas de las vías respiratorias y del sistema gastrointestinal.

El EO promueve la oligomerización y la deposición de  $A\beta$ . La aparición de placas amiloides en pacientes con SD también se encuentra relacionada con la sobreexpresión del cromosoma 21, ya que en él se encuentra el gen de la PPA, proteína precursora del  $A\beta$ . La elevada presencia de la PPA y los consecuentes



altos niveles de A $\beta$  provocan la presencia de enredos y placas amiloides en el cerebro de las personas con SD. Este hecho es característico de la EA y puede conducir a la neurodegeneración y a la pérdida de volumen cerebral, motivo por el cual ambas enfermedades se encuentran estrechamente relacionadas.

Las alteraciones en las células de las proteínas mitocondriales conllevan a una producción defectuosa de energía mitocondrial que a su vez provoca un aumento de la generación de radicales libres, que pueden oxidar lípidos, proteínas, ácidos nucleicos y otras moléculas, y generar así una alteración tanto en su estructura como en su función.

Las mitocondrias son el orgánulo donde se producen y acumulan las ROS. El EO provoca que los niveles de ROS se encuentren elevados y por tanto se produzca una función mitocondrial deficiente. Cabe destacar la relación entre el EO, la disfunción mitocondrial y el envejecimiento acelerado, todas ellas características del SD.

En cuanto a los genes alterados, en el cromosoma 21 se encuentran los genes para la generación de PPA, SOD1 y RCAN1. La expresión elevada de estos conlleva diferentes consecuencias, todas ellas relacionadas con el EO: la PPA provoca la aparición de placas amiloides, la SOD1 aumenta la producción de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> hasta llegar a niveles tóxicos, y el RCAN1 activa el proceso apoptótico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vacca RA, Bawari S, Valenti D et al. Down syndrome: Neurobiological alterations and therapeutic targets. *Neurosci Biobehav Rev*. Marzo de 2019; 98: 234-255. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.01.001. Pub Med PMID: 30615933. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30615933/>>.
2. Valenti D, Rossi L, Marzulli D, Bellomo F, De Rasmio D, Signorile A, Vacca RA. Inhibition of Drp1-mediated mitochondrial fission improves mitochondrial dynamics and bioenergetics stimulating neurogenesis in hippocampal progenitor cells from a Down syndrome mouse model. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. Diciembre de 2017; 1863(12): 3117-



3127. DOI: 10.1016/j.bbadis.2017.09.014. Pub Med PMID: 28939434. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28939434>>.
3. Liu B, Filipovi S, Roy A, Roberts I. Stem and progenitor cell dysfunction in human trisomies. *EMBO Rep.* Enero de 2015; 16(1): 44-62. DOI: 10.15252/embr.201439583. Review. Pub Med PMID: 25520324; Pub Med Central PMCID: PMC4304728. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4304728/>>.
  4. Pérez DA. Síndrome de Down. *Rev. Act. Clin. Med* [internet]. Disponible en: <[http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2304-37682014000600001&lng=es](http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-37682014000600001&lng=es)>.
  5. Asim A, Kumar A, Muthuswamy S, Jain S, Agarwal S. “Down syndrome: an insight of the disease”. *J Biomed Sci.* 11 de enero de 2015; 22(1): 41. DOI: 10.1186/s12929-015-0138-y. PMID: 26062604; Pub Med Central PMCID: PMC4464633. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4464633/>>.
  6. Powell-Hamilton NN. Síndrome de Down (trisomía 21) - Pediatría [internet]. Manual MSD versión para profesionales. Manuales MSD. 2018. Disponible en: <[https://www.msdmanuals.com/es/professional/pediatría/anomalías-cromosómicas-y-génicas/síndrome-de-down-trisomía-21?\\_ga=2.87442011.238637198.1582117439-620913318.1582117439](https://www.msdmanuals.com/es/professional/pediatría/anomalías-cromosómicas-y-génicas/síndrome-de-down-trisomía-21?_ga=2.87442011.238637198.1582117439-620913318.1582117439)>.
  7. Beacher F, Daly E, Simmons A, Prasher V, Morris R, Robinson C, Lovestone S, Murphy K, Murphy DG. Brain anatomy and ageing in non-demented adults with Down’s syndrome: an in vivo MRI study. *Psychol Med.* Abril de 2010; 40(4): 611-9. DOI: 10.1017/S0033291709990985. Pub Med PMID: 19671216. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671216>>.
  8. Flórez J. Enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down. *Revista síndrome de Down.* Junio de 2010; 27: 63-76. Disponible en: <<http://www.centrodocumentaciondown.com/uploads/documentos/4ae0711eaff-91c7944205b768b3a7230079910da.pdf>>.
  9. Teipel SJ, Alexander GE, Schapiro MB, Möller HJ, Rapoport SI, Hampel H. Age-related cortical grey matter reductions in non-demented Down’s syndrome adults determined by MRI with voxel-based morphometry. *Brain.* Abril de 2004; 127(Pt 4): 811-24. PubMed PMID: 14985261. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14985261>>.



10. Pinter JD, Eliez S, Schmitt JE, Capone GT, Reiss AL. Neuroanatomy of Down's syndrome: a high-resolution MRI study. *Am J Psychiatry*. 2001 Oct;158(10):1659-65. PubMed PMID: 11578999. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11578999>>.
11. De Sousa MC, Vieira RB, Dos Santos DS, Carvalho CA, Camargo SE, Mancini MN, de Oliveira LD. Antioxidants and biomarkers of oxidative damage in the saliva of patients with Down's syndrome. *Arch Oral Biol*. Abril de 2015; 60(4): 600-5. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2014.09.013. Pub Med PMID: 25621938. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25621938>>.
12. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A, Biomarkers of Oxidative Damage in Human Disease. *Clin Chem*. Abril de 2006; 52(4); 601-23. Review. Pub Med PMID: 16484333. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16484333>>.
13. Butterfield DA, Di Domenico F, Swomley AM, Head E, Perluigi M. Redox proteomics analysis to decipher the neurobiology of Alzheimer-like neurodegeneration: overlaps in Down's syndrome and Alzheimer's disease brain. *Biochem J*. Octubre de 2014; 463(2): 177-89. DOI: 10.1042/BJ20140772. Review. PubMed PMID: 25242166; Pub Med Central PMCID: PMC4686233. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25242166>>.
14. Capone GT. Down syndrome: advances in molecular biology and the neurosciences. *J Dev Behav Pediatr*. Febrero de 2001; 22(1): 40-59. Review. Pub Med PMID: 11265922. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11265922>>.
15. Busciglio J, Yankner BA. Apoptosis and increased generation of reactive oxygen species in Down's syndrome neurons in vitro. *Nature*. Diciembre de 1995; 378(6559): 776-9. Pub Med PMID: 8524410. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8524410>>.
16. Nunomura A, Perry G, Pappolla MA, Friedland RP, Hirai K, Chiba S, Smith MA. Neuronal oxidative stress precedes amyloid-beta deposition in Down syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol*. Noviembre de 2000; 59(11): 1011-7. Pub Med PMID: 11089579. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11089579>>.



17. Mamelak M. Energy and the Alzheimer brain. *Neurosci Biobehav Rev.* Abril de 2017; 75: 297-313. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.02.001. Review. Pub Med PMID: 28193453. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28193453>>.
18. Kedziora J, Bartosz G. Down's syndrome: a pathology involving the lack of balance of reactive oxygen species. *Free Radic Biol Med.* 1988; 4(5): 317-30. Review. PubMed PMID: 2966094. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2966094>>.
19. Groner Y, Elroy-Stein O, Avraham KB, Schickler M, Knobler H, Minc-Golomb D, Bar-Peled O, Yarom R, Rotshenker S. Cell damage by excess CuZnSOD and Down's syndrome. *Biomed Pharmacother.* 1994; 48(5-6): 231-40. Pub Med PMID: 7999984. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7999984>>.
20. Capone G, Kim P, Jovanovich S, Payne L, Freund L, Welch K, Miller E, Trush M. Evidence for increased mitochondrial superoxide production in Down syndrome. *Life Sci.* 2002 May; 70(24): 2885-95. Pub Med PMID: 12269400. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12269400>>.
21. Lott IT, Doran E, Walsh DM, Hill MA. Telemedicine, dementia and Down syndrome: implications for Alzheimer disease. *Alzheimers Dement.* Julio de 2006; 2(3): 179-84. DOI: 10.1016/j.jalz.2006.04.001. Pub Med PMID: 19595881. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19595881>>.
22. Tiano L, Busciglio J. Mitochondrial dysfunction and Down's syndrome: is there a role for coenzyme Q(10)? *Biofactors.* Septiembre-octubre de 2011; 37(5): 386-92. DOI: 10.1002/biof.184. Review. Pub Med PMID: 22009852. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22009852>>.
23. Pallardó FV, Degan P, d'Ischia M, Kelly FJ, Zatterale A, Calzone R, Castello G, Fernandez-Delgado R, Dunster C, Lloret A, Manini P, Pisanti MA, Vuttariello E, Pagano G. Multiple evidence for an early age pro-oxidant state in Down Syndrome patients. *Biogerontology.* Agosto de 2006; 7(4): 211-20. Pub Med PMID: 16612664. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16612664>>.



24. Pacifici RE, Davies KJ. Protein, lipid and DNA repair systems in oxidative stress: the free-radical theory of aging revisited. *Gerontology*. 1991; 37(1-3):166-80. Review. PubMed PMID: 2055497. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2055497>>.
25. Conti A, Fabbrini F, D'Agostino P, Negri R, Greco D, Genesio R, D'Armiento M, Olla C, Paladini D, Zannini M, Nitsch L. Altered expression of mitochondrial and extracellular matrix genes in the heart of human fetuses with chromosome 21 trisomy. *BMC Genomics*. Agosto de 2007; 8: 268. Pub Med PMID: 17683628; Pub Med Central PMCID: PMC1964766. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17683628>>.
26. Rodríguez-Sureda V, Vilches Á, Sánchez O, Audí L, Domínguez C. Intracellular oxidant activity, antioxidant enzyme defense system, and cell senescence in fibroblasts with trisomy 21. *Oxid Med Cell Longev*. 2015: 509241. DOI: 10.1155/2015/509241. Pub Med PMID: 25852816; Pub Med Central PMCID: PMC4380103. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25852816>>.
27. Halliwell B. Biochemistry of oxidative stress. *Biochem Soc Trans*. Noviembre de 2007; 35(Pt 5): 1147-50. Review. Pub Med PMID: 17956298. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17956298>>.
28. Canakci CF, Cicek Y, Yildirim A, Sezer U, Canakci V. Increased levels of 8-hydroxydeoxyguanosine and malondialdehyde and its relationship with antioxidant enzymes in saliva of periodontitis patients. *Eur J Dent*. Abril de 2009; 3(2): 100-6. Pub Med PMID: 19421389; Pub Med Central PMCID: PMC2676068. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2676068/>>.
29. Wei D, Zhang XL, Wang YZ, Yang CX, Chen G. Lipid peroxidation levels, total oxidant status and superoxide dismutase in serum, saliva and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis patients before and after periodontal therapy. *Aust Dent J*. Marzo de 2010; 55(1): 70-8. DOI: 10.1111/j.1834-7819.2009.01123.x. Pub Med PMID: 20415915. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20415915>>.
30. Agha-Hosseini F, Mirzaei-Dizgah I, Mikaili S, Abdollahi M. Increased salivary lipid peroxidation in human subjects with oral lichen planus.



- Int J Dent Hyg.* Noviembre de 2009; 7(4): 246-50. DOI: 10.1111/j.1601-5037.2009.00365.x. PubMed PMID: 19832910. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19832910>>.
31. Lott IT, Head E, Doran E, Busciglio J. Beta-amyloid, oxidative stress and down syndrome. *Curr Alzheimer Res.* Diciembre de 2006; 3(5): 521-8. Review. Pub Med PMID: 17168651. Disponible en <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17168651>>.
  32. Muchová J, Sustrová M, Garaiová I, Liptáková A, Blazicek P, Kvasnicka P, Pueschel S, Duracková Z. Influence of age on activities of antioxidant enzymes and lipid peroxidation products in erythrocytes and neutrophils of Down syndrome patients. *Free Radic Biol Med.* 15 de agosto de 2001; 31(4): 499-508. Pub Med PMID: 11498283. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11498283>>.
  33. Pinto M, Neves J, Palha M, Bicho M. Oxidative stress in Portuguese children with Down syndrome. *Downs Syndr Res Pract.* Septiembre de 2002; 8(2): 79-82. PubMed PMID: 12407973. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12407973>>.
  34. Kovacic P, Somanathan R. Redox processes in neurodegenerative disease involving reactive oxygen species. *Curr Neuropharmacol.* Diciembre de 2012; 10(4): 289-302. DOI: 10.2174/157015912804143487. Pub Med PMID: 23730253; Pub Med Central PMCID: PMC3520039. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3520039/>>.
  35. Coskun PE, Busciglio J. Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Down's Syndrome: Relevance to Aging and Dementia. *Curr Gerontol Geriatr Res.* 2012; 2012: 383170. DOI: 10.1155/2012/383170. Pub Med PMID: 22611387; Pub Med Central PMCID: PMC3350950. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3350950/>>.
  36. Martin KR, Barrett JC. Reactive oxygen species as double-edged swords in cellular processes: low-dose cell signaling versus high-dose toxicity. *Hum Exp Toxicol.* Febrero de 2002; 21(2): 71-5. Pub Med PMID: 12102499. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12102499>>.
  37. Gardiner K, Davisson M. The sequence of human chromosome 21 and implications for research into Down syndrome. *Genome Biol.* 2000; 1(2). Review. Pub Med PMID: 11178230; Pub Med Central PMCID:





- PMC138845. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC138845>>.
38. Garcez ME, Peres W, Salvador M. Oxidative stress and hematologic and biochemical parameters in individuals with Down syndrome. *Mayo Clin Proc*. Diciembre de 2005; 80(12): 1607-11. Pub Med PMID: 16342654. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16342654>>.
  39. Garaiova, I., Muchová, J., Šustrová, M., Blažiček, P., Sivoňová, M., Kvasnička, P., Ďuračková, Z. The relationship between antioxidant systems and some markers of oxidative stress in persons with Down syndrome. *Biologia*, 2004; 59(6), 787-94. Disponible en: <[http://biologia.savba.sk/59\\_6\\_04/garaiova\\_i.pdf](http://biologia.savba.sk/59_6_04/garaiova_i.pdf)>.
  40. Kim SH, Vlkolinsky R, Cairns N, Lubec G. Decreased levels of complex III core protein 1 and complex V beta chain in brains from patients with Alzheimer's disease and Down syndrome. *Cell Mol Life Sci*. Noviembre de 2000; 57(12): 1810-6. Pub Med PMID: 11130185. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11130185>>.
  41. De Haan JB, Wolvetang EJ, Cristiano F, Iannello R, Bladier C, Kelner MJ, Kola I. Reactive oxygen species and their contribution to pathology in Down syndrome. *Adv Pharmacol*. 1997; 38: 379-402. Review. Pub Med PMID: 8895817. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8895817>>.
  42. Jovanovic SV, Clements D, MacLeod K. Biomarkers of oxidative stress are significantly elevated in Down syndrome. *Free Radic Biol Med*. Diciembre de 1998; 25(9): 1044-8. Pub Med PMID: 9870557. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9870557>>.
  43. Head E, Lott IT. Down syndrome and beta-amyloid deposition. *Curr Opin Neurol*. Abril de 2004; 17(2): 95-100. Review. Pub Med PMID: 15021233. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15021233>>.
  44. Gra Menéndez Silvia, Padrón Pérez Noel, Llibre Rodríguez Juan de Jesús. Péptido beta amiloide, proteína Tau y enfermedad de Alzheimer. *Rev Cubana Invest Bioméd* [internet]. Diciembre de 2002; 21(4): 253-261. Disponible en: <[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03002002000400006&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002002000400006&lng=es)>.



45. Schupf N, Sergievsky GH. Genetic and host factors for dementia in Down's syndrome. *Br J Psychiatry*. Mayo de 2002; 180: 405-10. Review. Pub Med PMID: 11983636. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11983636>>.
46. Oyama F, Cairns NJ, Shimada H, Oyama R, Titani K, Ihara Y. Down's syndrome: up-regulation of beta-amyloid protein precursor and tau mRNAs and their defective coordination. *J Neurochem*. Marzo de 1994; 62(3): 1062-6. Pub Med PMID: 8113792. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8113792>>.
47. Janas T, Sapoń K, Stowell MHB, Janas T. Selection of Membrane RNA Aptamers to Amyloid Beta Peptide: Implications for Exosome-Based Antioxidant Strategies. *Int J Mol Sci*. 13 de enero de 2019; 20(2). pii: E299. DOI: 10.3390/ijms20020299. Pub Med PMID: 30642129; Pub Med Central PMCID: PMC6359565. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30642129>>.
48. Gabuzda D, Busciglio J, Chen LB, Matsudaira P, Yankner BA. Inhibition of energy metabolism alters the processing of amyloid precursor protein and induces a potentially amyloidogenic derivative. *J Biol Chem*. 6 de mayo de 1994; 269(18): 13623-8. Pub Med PMID: 8175797. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8175797>>.
49. Frederikse PH, Garland D, Zigler JS Jr, Piatigorsky J. Oxidative stress increases production of beta-amyloid precursor protein and beta-amyloid (A $\beta$ ) in mammalian lenses, and A $\beta$  has toxic effects on lens epithelial cells. *J Biol Chem*. 26 de abril de 1996; 271(17): 10169-74. Pub Med PMID: 8626578. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8626578>>.
50. Gasparini L, Racchi M, Benussi L, Curti D, Binetti G, Bianchetti A, Trabucchi M, Govoni S. Effect of energy shortage and oxidative stress on amyloid precursor protein metabolism in COS cells. *Neurosci Lett*. 8 de agosto de 1997; 231(2): 113-7. Pub Med PMID: 9291153. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9291153>>.
51. Misonou H, Morishima-Kawashima M, Ihara Y. Oxidative stress induces intracellular accumulation of amyloid beta-protein (A $\beta$ ) in human neuroblastoma cells. *Biochemistry*. 13 de junio de 2000; 39(23): 6951-9.



- Pub Med PMID: 10841777. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10841777>>.
52. Busciglio J, Pelsman A, Wong C, Pigino G, Yuan M, Mori H, Yankner BA. Altered metabolism of the amyloid beta precursor protein is associated with mitochondrial dysfunction in Down's syndrome. *Neuron*. 28 de febrero de 2002; 33(5): 677-88. Pub Med PMID:11879646. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11879646>>.
  53. Romano A, Moraschi M, Cornia R, Bozzao A, Rossi-Espagnet MC, Giove F, Albertini G, Pierallini A. White matter involvement in young non-demented Down's syndrome subjects: a tract-based spatial statistic analysis. *Neuroradiology*. Diciembre de 2018; 60(12): 1335-1341. DOI: 10.1007/s00234-018-2102-5. Pub Med PMID: 30264168. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30264168>>.
  54. Evenhuis HM. The natural history of dementia in Down's syndrome. *Arch Neurol*. Marzo de 1990; 47(3): 263-7. Pub Med PMID: 2138013. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2138013>>.
  55. Head E, Silverman W, Patterson D, Lott IT. Aging and Down syndrome. *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2012; 2012: 412536. DOI: 10.1155/2012/412536. PMID: 22844278; PMCID: PMC3400297. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3400297/>>.
  56. Folin M, Baiguera S, Conconi MT, Pati T, Grandi C, Parnigotto PP et al. The impact of risk factors of Alzheimer's disease in the Down syndrome. *Int J Mol Med*. Febrero de 2003; 11(2): 267-70. Pub Med PMID: 12525890. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12525890>>.
  57. Mann DM. The pathological association between Down syndrome and Alzheimer disease. *Mech Ageing Dev*. Mayo de 1988; 43(2):99-136. Pub Med PMID: 2969441. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2969441>>.
  58. Koran ME, Hohman TJ, Edwards CM, Vega JN, Pryweller JR, Slosky LE, Crockett G, Villa de Rey L, Meda SA, Dankner N, Avery SN, Blackford JU, Dykens EM, Thornton-Wells TA. Differences in age-related effects on brain volume in Down syndrome as compared to Williams syndrome and typical development. *J Neurodev Disord*. 2014; 6(1): 8. DOI: 10.1186/1866-1955-6-8. Pub Med PMID: 24713364; Pub Med Central



- PMCID: PMC4022321. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24713364>>.
59. Teipel SJ, Hampel H. Neuroanatomy of Down syndrome in vivo: a model of preclinical Alzheimer's disease. *Behav Genet.* Mayo de 2006; 36(3): 405-15. Review. Pub Med PMID: 16485178. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16485178>>.
  60. Storandt M, Mintun MA, Head D, Morris JC. Cognitive decline and brain volumen loss as signatures of cerebral amyloid-beta peptide deposition identified with Pittsburgh compound B: cognitive decline associated with A $\beta$  deposition. *Arch Neurol.* Diciembre de 2009; 66(12): 1476-81. DOI: 10.1001/archneurol.2009.272. Pub Med PMID: 20008651; Pub Med Central PMCID: PMC2796577. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008651>>.
  61. Weiner MW. Expanding ventricles may detect preclinical Alzheimer disease. *Neurology.* 11 de marzo de 2008; 70(11): 824-5. DOI: 10.1212/01.wnl.0000304743.72127.cc. Pub Med PMID: 18332339; Pub Med Central PMCID: PMC2561217. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18332339>>.
  62. Minati L, Edginton T, Bruzzone MG, Giaccone G. Current concepts in Alzheimer's disease: a multidisciplinary review. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* Abril-mayo de 2009; 24(2): 95-121. DOI: 10.1177/1533317508328602. Review. Pub Med PMID: 19116299. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19116299>>.
  63. Haier RJ, Head K, Head E, Lott IT. Neuroimaging of individuals with Down's syndrome at-risk for dementia: evidence for possible compensatory events. *Neuroimage.* 1 de febrero de 2008; 39(3): 1324-32. Pub Med PMID: 18006337; Pub Med Central PMCID: PMC2409285. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18006337>>.
  64. Kesslak JP, Nagata SF, Lott I, Nalcioglu O. Magnetic resonance imaging analysis of age-related changes in the brains of individuals with Down's syndrome. *Neurology.* Junio de 1994; 44(6): 1039-45. Pub Med PMID: 8208396. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8208396>>.
  65. Pearlson GD, Breiter SN, Aylward EH, Warren AC, Grygorcewicz M, Frangou S, Barta PE, Pulsifer MB. MRI brain changes in subjects with



- Down syndrome with and without dementia. *Dev Med Child Neurol*. Mayo de 1998; 40(5): 326-34. Pub Med PMID: 9630260. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9630260>>.
66. Pinter JD, Brown WE, Eliez S, Schmitt JE, Capone GT, Reiss AL. Amygdala and hippocampal volumes in children with Down syndrome: a high-resolution MRI study. *Neurology*. 10 de abril de 2001; 56(7): 972-4. Pub Med PMID: 11294940. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11294940>>.
  67. Mann DM, Esiri MM. The pattern of acquisition of plaques and tangles in the brains of patients under 50 years of age with Down's syndrome. *J Neurol Sci*. Febrero de 1989; 89(2-3): 169-79. Pub Med PMID: 2522541. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2522541>>.
  68. Sastre J, Pallardó FV, Viña J. The role of mitochondrial oxidative stress in aging. *Free Radic Biol Med*. 1 de julio de 2003; 35(1): 1-8. Review. Pub Med PMID: 12826250. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12826250>>.
  69. Peiris H, Dubach D, Jessup CF, Unterweger P, Raghupathi R, Muyderman H, Zanin MP, Mackenzie K, Pritchard MA, Keating DJ. RCAN1 regulates mitochondrial function and increases susceptibility to oxidative stress in mammalian cells. *Oxid Med Cell Longev*. 2014; 2014: 520316. DOI: 10.1155/2014/520316. Pub Med PMID: 25009690; Pub Med Central PMCID: PMC4070399. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25009690>>.
  70. Busciglio, J. The role of oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Down's syndrome. Sixth Conference of the International Coenzyme Q10 Association. 27-30 de mayo de 2010. Brussels.
  71. Helguera P, Seiglie J, Rodriguez J, Hanna M, Helguera G, Busciglio J. Adaptive downregulation of mitochondrial function in down syndrome. *Cell Metab*. O de junio de 2013; 17(1): 132-40. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.12.005. Pub Med PMID: 23312288; Pub Med Central PMCID: PMC3580189. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23312288>>.
  72. Song WH, Ballard JW, Yi YJ, Sutovsky P. Regulation of mitochondrial genome inheritance by autophagy and ubiquitin-proteasome system: implications for health, fitness, and fertility. *Biomed Res Int*. 2014: 981867.



- DOI: 10.1155/2014/981867. Review. Pub Med PMID: 25028670; Pub Med Central PMCID: PMC4083708. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25028670>>.
73. Costa RA, Romagna CD, Pereira JL, Souza-Pinto NC. The role of mitochondrial DNA damage in the cytotoxicity of reactive oxygen species. *J Bioenerg Biomembr*. Febrero de 2011; 43(1): 25-9. DOI: 10.1007/s10863-011-9329-8. Review. PubMed PMID: 21286795. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21286795>>.
  74. Stuart JA, Brown MF. Mitochondrial DNA maintenance and bioenergetics. *Biochim Biophys Acta*. Febrero de 2006; 1757(2): 79-89. Review. PubMed PMID: 16473322. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16473322>>.
  75. Bentov Y, Casper RF. The aging oocyte-can mitochondrial function be improved? *Fertil Steril*. Enero de 2013; 99(1): 18-22. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.11.031. Review. PubMed PMID: 23273985. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23273985>>.
  76. Lagouge M, Larsson NG. The role of mitochondrial DNA mutations and free radicals in disease and ageing. *J Intern Med*. Enero de 2013; 273(6): 529-43. DOI: 10.1111/joim.12055. Review. Pub Med PMID: 23432181; Pub Med Central PMCID: PMC3675642. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23432181>>.
  77. Gaziev AI, Abdullaev S, Podlutsky A. Mitochondrial function and mitochondrial DNA maintenance with advancing age. *Biogerontology*. 2014; 15(5): 417-38. DOI: 10.1007/s10522-014-9515-2. Review. Pub Med PMID: 25015781. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25015781>>.
  78. Itsara LS, Kennedy SR, Fox EJ, Yu S, Hewitt JJ, Sanchez-Contreras M, Cardozo-Pelaez F, Pallanck LJ. Oxidative stress is not a major contributor to somatic mitochondrial DNA mutations. *PLoS Genet*. 6 de febrero de 2014; 10(2): e1003974. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003974. eCollection. Febrero de 2014. Pub Med PMID: 24516391; Pub Med Central PMCID: PMC3916223. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24516391>>.
  79. Valenti D, de Bari L, De Filippis B, Henrion-Caude A, Vacca RA. Mitochondrial dysfunction as a central actor in intellectual disability-re-



- lated diseases: an overview of Down syndrome, autism, Fragile X and Rett syndrome. *Neurosci Bio behav Rev*. Octubre de 2014; 46(Pt 2): 202-17. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2014.01.012. Review. PubMed PMID: 24548784. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24548784>>.
80. Keefe DL, Niven-Fairchild T, Powell S, Buradagunta S. Mitochondrial deoxyribonucleic acid deletions in oocytes and reproductive aging in women. *FertilSteril*. Septiembre de 1995; 64(3): 577-83. Pub Med PMID: 7641914. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7641914>>.
  81. Malini SS, Ramachandra NB. Influence of advanced age of maternal grandmothers on Down syndrome. *BMC Med Genet*. 14 de enero de 2006; 7: 4. Pub Med PMID: 16412239; Pub Med Central PMCID: PMC1360060. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16412239>>.
  82. Dai DF, Chen T, Wanagat J, Laflamme M, Marcinek DJ, Emond MJ, et al. Age-dependent cardiomyopathy in mitochondrial mutator mice is attenuated by overexpression of catalase targeted to mitochondria. *Aging Cell*. 9 de agosto de 2010; 9(4): 536-44. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2010.00581.x. PubMed PMID: 20456298; Pub Med Central PMCID: PMC3265170. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3265170/>>.
  83. Vila M, Ramonet D, Perier C. Mitochondrial alterations in Parkinson's disease: new clues. *JNeurochem*. Octubre de 2008; 107(2): 317-28. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2008.05604.x. Review. PubMed PMID: 18680555. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18680555>>.
  84. Wang X, Su B, Lee HG, Li X, Perry G, Smith MA, Zhu X. Impaired balance of mitochondrial fission and fusion in Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 15 de julio de 2009; 29(28): 9090-103. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1357-09.2009. Pub Med PMID: 19605646; Pub Med Central PMCID: PMC2735241. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19605646>>.
  85. Schriener SE, Linford NJ, Martin GM, Treuting P, Ogburn CE, Emond M, Coskun PE, Ladiges W, Wolf N, Van Remmen H, Wallace DC, Rabinovitch PS. Extension of murine life span by overexpression of catalase



- targeted to mitochondria. *Science*. 24 de junio de 2005; 308(5730): 1909-11. Pub Med PMID: 15879174. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879174>>.
86. Harrington LA, Harley CB. Effect of vitamin E on lifespan and reproduction in *Caenorhabditis elegans*. *Mech Ageing Dev*. Abril de 1988; 43(1): 71-8. Pub Med PMID: 3374177. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3374177>>.
  87. Orr WC, Sohal RS. Extension of life-span by overexpression of superoxide dismutase and catalase in *Drosophila melanogaster*. *Science*. 25 de febrero de 1994; 263(5150): 1128-30. Pub Med PMID: 8108730. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8108730>>.
  88. Melov S, Ravenscroft J, Malik S, Gill MS, Walker DW, Clayton PE, Wallace DC, Malfroy B, Doctrow SR, Lithgow GJ. Extension of lifespan with superoxide dismutase/catalase mimetics. *Science*. 1 de septiembre de 2000; 289(5484): 1567-9. Pub Med PMID: 10968795. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10968795>>.
  89. Levanon D, Lieman-Hurwitz J, Dafni N, Wigderson M, Sherman L, Bernstein Y, Laver-Rudich Z, Danciger E, Stein O, Groner Y. Architecture and anatomy of the chromosomal locus in human chromosome 21 encoding the Cu/Zn superoxide dismutase. *EMBO J*. Enero de 1985; 4(1): 77-84. Pub Med PMID: 3160582; Pub Med Central PMCID: PMC554154. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3160582/>>.
  90. Wu Y, Song W. Regulation of RCAN1 translation and its role in oxidative stress-induced apoptosis. *FASEB J*. Enero de 2013; 27(1): 208-21. DOI: 10.1096/fj.12-213124. Pub Med PMID: 23038757. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23038757>>.
  91. Fuentes JJ, Pritchard MA, Planas AM, Bosch A, Ferrer I, Estivill X. A new human gene from the Down syndrome critical region encodes a proline-rich protein highly expressed in fetal brain and heart. *Hum Mol Genet*. Octubre de 1995; 4(10): 1935-44. Pub Med PMID: 8595418. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8595418>>.
  92. Ermak G, Morgan TE, Davies KJ. Chronic overexpression of the calcineurin inhibitory gene DSCR1 (Adapt78) is associated with Alzheimer's disease. *J Biol Chem*. 19 de octubre de 2001; 276(42): 38787-94.





- Pub Med PMID: 11483593. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11483593>>.
93. Peiris H, Raghupathi R, Jessup CF, Zanin MP, Mohanasundaram D, Mackenzie KD, Chataway T, Clarke JN, Brealey J, Coates PT, Pritchard MA, Keating DJ. Increased expression of the glucose-responsive gene, RCAN1, causes hypoinsulinemia,  $\beta$ -cell dysfunction, and diabetes. *Endocrinology*. Noviembre de 2012; 153(11): 5212-21. DOI: 10.1210/en.2011-2149. Pub Med PMID: 23011918. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23011918>>.
  94. Qin L, Zhao D, Liu X, Nagy JA, Hoang MV, Brown LF, Dvorak HF, Zeng H. Down syndrome candidate region 1 isoform 1 mediates angiogenesis through the calcineurin-NFAT pathway. *Mol Cancer Res*. Noviembre de 2006; 4(11): 811-20. Pub Med PMID: 17114339. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17114339>>.
  95. Baek KH, Zaslavsky A, Lynch RC, Britt C, Okada Y, Siarey RJ, Lensch MW, Park IH, Yoon SS, Minami T, Korenberg JR, Folkman J, Daley GQ, Aird WC, Galdzicki Z, Ryeom S. Down's syndrome suppression of tumour growth and the role of the calcineurin inhibitor DSCR1. *Nature*. 25 de junio de 2009; 459(7250): 1126-30. DOI: 10.1038/nature08062. Pub Med PMID: 19458618; Pub Med Central PMCID: PMC2724004. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19458618>>.
  96. Minami T, Yano K, Miura M, Kobayashi M, Suehiro J, Reid PC, Hamakubo T, Ryeom S, Aird WC, Kodama T. The Down syndrome critical region gene 1 short variant promoters direct vascular bed-specific gene expression during inflammation in mice. *J Clin Invest*. Agosto de 2009; 119(8): 2257-70. DOI: 10.1172/JCI35738. Pub Med PMID: 19620774; Pub Med Central PMCID: PMC2719921. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19620774>>.
  97. Ryeom S, Folkman J. Role of endogenous angiogenesis inhibitors in Down syndrome. *J Craniofac Surg*. Marzo de 2009; 20 Suppl 1: 595-6. *Erratum in: J Craniofac Surg*. Septiembre de 2009; 20(5): 1629-30. Pub Med PMID: 19795527. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19795527>>.



98. Arron JR, Winslow MM, Polleri A, Chang CP, Wu H, Gao X, Neilson JR, Chen L, Heit JJ, Kim SK, Yamasaki N, Miyakawa T, Francke U, Graef IA, Crabtree GR. NFAT dysregulation by increased dosage of DSCR1 and DYRK1A on chromosome 21. *Nature*. 1 de junio de 2006; 441(7093): 595-600. Pub Med PMID: 16554754. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16554754>>.
99. Gimeno A, García-Giménez JL, Audí L, Toran N, Andaluz P, Dasí F, Viña J, Pallardó FV. Decreased cell proliferation and higher oxidative stress in fibroblasts from Down Syndrome fetuses. Preliminary study. *Biochim Biophys Acta*. Enero de 2014; 1842(1): 116-25. DOI: 10.1016/j.bbadis.2013.10.014. Pub Med PMID: 24184606. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24184606>>.
100. Rinaldi P, Polidori MC, Metastasio A, Mariani E, Mattioli P, Cherubini A, Catani M, Cecchetti R, Senin U, Mecocci P. Plasma antioxidants are similarly depleted in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2003 Nov; 24(7): 915-9. Pub Med PMID: 12928050. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12928050>>.
101. Cenini G, Dowling AL, Beckett TL, Barone E, Mancuso C, Murphy MP, Levine H 3rd, Lott IT, Schmitt FA, Butterfield DA, Head E. Association between frontal cortex oxidative damage and beta-amyloid as a function of age in Down syndrome. *Biochim Biophys Acta*. Febrero de 2012; 1822(2): 130-8. DOI: 10.1016/j.bbadis.2011.10.001. Pub Med PMID: 22009041; Pub Med Central PMCID: PMC3260028. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22009041>>.
102. Polidori MC, Mecocci P. Plasma susceptibility to free radical-induced antioxidant consumption and lipid peroxidation is increased in very old subjects with Alzheimer disease. *J Alzheimers Dis*. Diciembre de 2002; 4(6): 517-22. Pub Med PMID: 12629261. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12629261>>.
103. Lim S, Hwang S, Yu JH, Lim JW, Kim H. Lycopene inhibits regulator of calcineurin 1-mediated apoptosis by reducing oxidative stress and down-regulating Nucling in neuronal cells. *Mol Nutr Food Res*. Mayo de 2017; 61(5). DOI:10.1002/mnfr.201600530. Pub Med PMID: 27928873. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27928873>>.



104. Cowley PM, Nair DR, DeRuisseau LR, Keslacy S, Atalay M, DeRuisseau KC. Oxidant production and SOD1 protein expression in single skeletal myofibers from Down syndrome mice. *Redox Biol.* Octubre de 2017; 13:421-425. DOI: 10.1016/j.redox.2017.07.003. Pub Med PMID: 28697486; Pub Med Central PMCID: PMC5828767. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28697486>>.
105. Crapo JD, Oury T, Rabouille C, Slot JW, Chang LY. Copper, zinc superoxide dismutase is primarily a cytosolic protein in human cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1 de noviembre de 1992; 89(21): 10405-9. Pub Med PMID: 1332049; Pub Med Central PMCID: PMC50347. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1332049/>>.
106. Okado-Matsumoto A, Fridovich I. Subcellular distribution of superoxide dismutases (SOD) in rat liver: Cu,Zn-SOD in mitochondria. *J Biol Chem.* 19 de octubre de 2001; 276(42): 38388-93. Pub Med PMID: 11507097. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11507097>>.
107. Sturtz LA, Diekert K, Jensen LT, Lill R, Culotta VC. A fraction of yeast Cu,Zn-superoxide dismutase and its metallochaperone, CCS, localize to the intermembrane space of mitochondria. A physiological role for SOD1 in guarding against mitochondrial oxidative damage. *J Biol Chem.* 12 de octubre de 2001; 276(41): 38084-9. Pub Med PMID: 11500508. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11500508/>>.
108. Powers SK, Jackson MJ. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev.* Octubre de 2008; 88(4): 1243-76. DOI: 10.1152/physrev.00031.2007. Review. Pub Med PMID: 18923182; PubMed Central PMCID: PMC2909187. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18923182>>.
109. Xing J, Yu Y, Rando TA. The modulation of cellular susceptibility to oxidative stress: protective and destructive actions of Cu,Zn-superoxide dismutase. *Neurobiol Dis.* Agosto de 2002; 10(3): 234-46. Pub Med PMID: 12270686. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12270686>>.
110. Peled-Kamar M, Lotem J, Wirguin I, Weiner L, Hermalin A, Groner Y. Oxidative stress mediates impairment of muscle function in transgenic mice with elevated level of wild-type Cu/Zn superoxide dismutase. *Proc Natl Acad Sci USA.* 15 abril de 1997; 94(8): 3883-7. Pub Med



- PMID: 9108073; Pub Med Central PMCID: PMC20536. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9108073>>.
111. Rando TA, Crowley RS, Carlson EJ, Epstein CJ, Mohapatra PK. Overexpression of copper/zinc superoxide dismutase: a novel cause of murine muscular dystrophy. *Ann Neurol*. Septiembre de 1998; 44(3): 381-6. Pub Med PMID: 9749606. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749606>>.
  112. Yarom R, Sapoznikov D, Havivi Y, Avraham KB, Schickler M, Groner Y. Premature aging changes in neuromuscular junctions of transgenic mice with an extra human CuZnSOD gene: a model for tongue pathology in Down's syndrome. *J Neurol Sci*. Diciembre de 1988; 88(1-3):41-53. Pub Med PMID: 2976083. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2976083>>.
  113. Avraham KB, Schickler M, Sapoznikov D, Yarom R, Groner Y. Down's syndrome: abnormal neuromuscular junction in tongue of transgenic mice with elevated levels of human Cu/Zn-superoxide dismutase. *Cell*. 9 de septiembre de 1988; 54(6): 823-9. Pub Med PMID: 2970304. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2970304>>.
  114. Jang YC, Lustgarten MS, Liu Y, Muller FL, Bhattacharya A, Liang H, Salmon AB, Brooks SV, Larkin L, Hayworth CR, Richardson A, Van Remmen H. Increased superoxide in vivo accelerates age-associated muscle atrophy through mitochondrial dysfunction and neuromuscular junction degeneration. *FASEB J*. Mayo de 2010; 24(5): 1376-90. DOI: 10.1096/fj.09-146308. Pub Med PMID: 20040516; Pub Med Central PMCID: PMC2987499. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20040516>>.
  115. Muller FL, Song W, Liu Y, Chaudhuri A, Pieke-Dahl S, Strong R, Huang TT, Epstein CJ, Roberts LJ 2nd, Csete M, Faulkner JA, Van Remmen H. Absence of CuZn superoxide dismutase leads to elevated oxidative stress and acceleration of age-dependent skeletal muscle atrophy. *Free Radic Biol Med*. 1 de junio de 2006; 40(11): 1993-2004. Pub Med PMID: 16716900. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16716900>>.
  116. Elroy-Stein O, Bernstein Y, Groner Y. Overproduction of human Cu/Zn-superoxide dismutase in transfected cells: extenuation of para-



- quat-mediated cytotoxicity and enhancement of lipid peroxidation. *EMBO J*. Marzo de 1986; 5(3): 615-22. Pub Med PMID: 3011416; Pub Med Central PMCID: PMC1166807. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3011416/>>.
117. Arbuzova S, Hutchin T, Cuckle H. Mitochondrial dysfunction and Down's syndrome. *Bioessays*. 2002 Aug;24(8):681-4. Review. PubMed PMID: 12210526. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12210526>>.
118. Fukai T, Ushio-Fukai M. Superoxide dismutases: role in redox signaling, vascular function, and diseases. *Antioxid Redox Signal*. 2011 Sep 15;15(6):1583-606. DOI: 10.1089/ars.2011.3999. Review. PubMed PMID: 21473702; PubMed Central PMCID: PMC3151424. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3151424/>>.
119. Uttara B, Singh AV, Zamboni P, Mahajan RT. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. *Curr Neuropharmacol*. Marzo de 2009; 7(1): 65-74. DOI: 10.2174/157015909787602823. Pub Med PMID: 19721819; Pub Med Central PMCID: PMC2724665. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19721819>>.
120. Sebastià J, Cristòfol R, Pertusa M, Vilchez D, Torán N, Barambio S, Rodríguez-Farré E, Sanfeliu C. Down's syndrome astrocytes have greater antioxidant capacity than euploid astrocytes. *Eur J Neurosci*. Noviembre de 2004; 20(9): 2355-66. Pub Med PMID: 15525277. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15525277>>.
121. Sanij E, Hatzistavrou T, Hertzog P, Kola I, Wolvetang EJ. Ets-2 is induced by oxidative stress and sensitizes cells to H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced apoptosis: implications for Down's syndrome. *Biochem Biophys Res Commun*. 5 de octubre de 2001; 287(4): 1003-8. Pub Med PMID: 11573964. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11573964>>.
122. Gulesserian T, Engidawork E, Fountoulakis M, Lubec G. Antioxidant proteins in fetal brain: superoxide dismutase-1 (SOD-1) protein is not overexpressed in fetal Down syndrome. *J Neural Transm Suppl*. 2001; (61): 71-84. Pub Med PMID: 11771762. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11771762>>.



123. Pastorino JG, Hoek JB. Ethanol potentiates tumor necrosis factor-alpha cytotoxicity in hepatoma cells and primary rat hepatocytes by promoting induction of the mitochondrial permeability transition. *Hepatology*. 2000 May; 31(5): 1141-52. Pub Med PMID: 10796891. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796891>>.

