ZESPÓŁ DOWNA
A CHOROBA ALZHEIMERA

genetyczne błędne koło



Trisomia 21 → nadekspresja APP & DYRK1A ⟶ podwójna patologia mózgu

dr n. med. Slawomir Puczkowski

1. Wprowadzenie: Zespół Downa jako unikalny model badawczy neurodegeneracji

Zespół Downa (ZD), będący najczęstszą aneuploidią, charakteryzuje się obecnością dodatkowej, trzeciej kopii chromosomu 21, co określa się jako trisomię 21.[1] Schorzenie to występuje u około jednego na 800 urodzeń.[1] Poza charakterystycznymi cechami fenotypowymi, osoby z zespołem Downa wykazują wyjątkowo wysoką predyspozycję do rozwoju choroby Alzheimera (ChA), co stanowi jeden z najbardziej dramatycznych aspektów ich starzenia się. Patologia związana z chorobą Alzheimera, taka jak blaszki amyloidowe, pojawia się u nich w sposób niemal stuprocentowy już po 40. roku życia, a symptomy kliniczne demencji ujawniają się u znacznej większości pacjentów.[2] W rzeczywistości, już w wieku 30-40 lat u większości osób z ZD zaczynają występować pierwsze symptomy kliniczne, a po 50. roku życia demencja dotyka już połowę z nich.[4]

Unikalna genetyka zespołu Downa czyni go bezcennym modelem do badania fundamentalnych mechanizmów patologicznych choroby Alzheimera. W przeciwieństwie do sporadycznej, najczęstszej postaci ChA, której etiologia jest złożona i w dużej mierze nieznana, choroba Alzheimera w zespole Downa ma wyraźnie zdefiniowane podłoże genetyczne. Stanowi to naturalny eksperyment, w którym można izolować i analizować kluczowe procesy molekularne, które prowadzą do neurodegeneracji. Dogłębne zrozumienie tego związku może dostarczyć kluczowych informacji, które znajdą zastosowanie w rozwoju terapii dla wszystkich osób dotkniętych chorobą Alzheimera.

2. Fundament Genetyczny: Trisomia Chromosomu 21 i Efekt Dawki Genowej

Podstawową przyczyną zwiększonej predyspozycji do choroby Alzheimera u osób z zespołem Downa jest obecność dodatkowej kopii chromosomu 21.[1] Chociaż w rzadkich przypadkach (określanych jako translokacje) materiał genetyczny może być odziedziczony w inny sposób [2], dominującym mechanizmem jest potrójna kopia całego chromosomu.

Kluczowym pojęciem wyjaśniającym kaskadę patologiczną jest **efekt dawki genowej** (ang. *gene-dose effect*). Posiadanie trzeciej kopii chromosomu prowadzi do **nadmiernej ekspresji wszystkich genów** na nim zlokalizowanych.[1] W kontekście neurodegeneracji oznacza to, że organizm osoby z zespołem Downa nie jest obciążony pojedynczym defektem, ale doświadcza jednoczesnej nadaktywności wielu szlaków molekularnych,

które wspólnie napędzają proces chorobowy. Ta skoordynowana nadaktywność, zamiast jednego izolowanego zdarzenia, sprawia, że patologia jest tak agresywna i manifestuje się w tak wczesnym wieku. Materiały badawcze nie tylko wskazują na gen

APP, ale również na szereg innych genów na chromosomie 21, takich jak *DYRK1A*, *RCAN1* czy *S100B*.[5] Łączne działanie tych genów jest siłą napędową unikalnej typologii choroby Alzheimera w zespole Downa.

Tabela 1: Geny na Chromosomie 21 i ich Rola w Patologii Choroby Alzheimera

Nazwa Genu	Rola w Patologii AD	Potencjalny Wpływ Kliniczny
APP (Amyloid Precursor Protein)	Koduje białko, z którego powstaje beta-amyloid (Aβ). Nadmierna ekspresja prowadzi do nadprodukcji toksycznych peptydów Aβ i tworzenia blaszek amyloidowych.	Przyspiesza akumulację blaszek amyloidowych w mózgu, co jest wczesnym i powszechnym zjawiskiem.
DYRK1A (Dual-specificity tyrosine-phosphorylation regulated kinase 1A)	Koduje kinazę, która fosforyluje białko tau. Nadprodukcja enzymu prowadzi do hiperfosforylacji tau i tworzenia splątków neurofibrylarnych (NFTs).	Katalizuje i przyspiesza rozwój tauopatii, która bezpośrednio koreluje z utratą funkcji poznawczych.
RCAN1	Nadmierna ekspresja może prowadzić do neurodegeneracji.	Moduluje procesy komórkowe, które przyczyniają się do obumierania komórek nerwowych.

S100B	Nadprodukcja białka S100B wpływa na patogenezę beta-amyloidu oraz powoduje anomalie w rozwoju dendrytów.	Przyczynia się do patologii Aβ i upośledza prawidłową architekturę połączeń neuronalnych.

3. Podwójna Patologia Molekularna: Nadprodukcja Białek i Ich Konsekwencje

3.1. Patologia Amyloidowa: Nadmiar Białka Prekursorowego Amyloidu (APP)

Gen *APP* (ang. *Amyloid Precursor Protein*) jest zlokalizowany na chromosomie 21.[3] Zwiększona liczba kopii genu, wynikająca z trisomii, prowadzi do

nadprodukcji białka APP.[10] Chociaż dokładne funkcje białka APP w zdrowym organizmie pozostają częściowo zagadkowe, a jego nazwa bywa żartobliwie tłumaczona jako "białko do wszystkich celów" (ang.

the All Purpose Protein) [11], jego rola w patologii choroby Alzheimera jest dobrze poznana.

W mózgu osób z zespołem Downa, nadmiar białka APP jest przetwarzany na szlaku amyloidogennym, co prowadzi do powstawania toksycznych peptydów beta-amyloidu (Aß).[10] Te peptydy następnie agregują, tworząc charakterystyczne dla choroby Alzheimera blaszki amyloidowe, które gromadzą się w mózgu, prowadząc do uszkodzenia neuronów.[9] Akumulacja amyloidu u osób z zespołem Downa jest wyjątkowo szybka, a tempo tego procesu jest nawet o 40% wyższe niż u pacjentów ze sporadyczną postacią choroby Alzheimera.[6]

3.2. Patologia Tau: Rola Genu DYRK1A i Hiperfosforylacja

Drugim kluczowym elementem patologii neurodegeneracyjnej w chorobie Alzheimera jest patologiczna akumulacja białka tau. W zdrowych neuronach białko tau odpowiada za stabilizację mikrotubul, które stanowią szkielet

komórki i są niezbędne do transportu pęcherzykowego wzdłuż aksonów.[14] W warunkach patologicznych tau ulega

hiperfosforylacji, co powoduje jego oddzielanie się od mikrotubul, a następnie agregację wewnątrz neuronów w tzw. splątki neurofibrylarne (ang. *Neurofibrillary Tangles, NFTs*).[15]

Katalizatorem tego procesu u osób z zespołem Downa jest nadmierna ekspresja kinazy białkowej *DYRK1A* (ang. *Dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 1A*), której gen również znajduje się na chromosomie 21.[5] Trzy kopie genu

DYRK1A prowadzą do **nadprodukcji i zwiększonej aktywności enzymatycznej kinazy**, która intensywnie fosforyluje białko tau.[5] Ta hiperfosforylacja znacząco przyspiesza powstawanie splątków neurofibrylarnych, prowadząc do zaburzeń funkcjonowania i ostatecznie obumierania komórek nerwowych. Dowody na wczesny początek tej patologii są silne, ponieważ ślady patologicznego białka tau wykryto już w tkance mózgowej płodów z zespołem Downa, co wskazuje na to, że jest to zjawisko rozwojowe, a nie tylko związane z wiekiem.[9]

3.3. Interakcja Patologii Amyloidowej i Tau

Kaskada neurodegeneracyjna w zespole Downa jest szczególnie agresywna, ponieważ obie kluczowe patologie, amyloidowa i tau, są wzajemnie powiązane. Zwiększony poziom beta-amyloidu może prowadzić do up-regulacji ekspresji mRNA genu *DYRK1A*, co z kolei nasila fosforylację białka tau i tworzenie się splątków neurofibrylarnych.[5] W efekcie, nadprodukcja jednego patologicznego białka (amyloidu) potęguje produkcję drugiego (hiperfosforylowanego tau), co tworzy błędne koło nasilające proces neurodegeneracji i przyspieszające rozwój choroby. Ten unikalny, zintegrowany mechanizm odróżnia chorobę Alzheimera w zespole Downa od jej sporadycznej postaci.

4. Modyfikatory Patologii i Różnice w Typologii Choroby

Trisomia 21 wpływa na wiele innych genów, które modulują patologię choroby Alzheimera, czyniąc ją odrębnym typem choroby.[6] Na przykład, nadprodukcja białka S100B, kodowanego przez gen na chromosomie 21, powoduje ciągłe anomalie w rozwoju dendrytów i wpływa na patogenezę

beta-amyloidu.[7] Podobnie, nadmiar białka RCAN1, również zlokalizowanego na tym chromosomie, jest związany z neurodegeneracją.[20]

Złożoność genetyczna choroby Alzheimera jest często omawiana w kontekście genu *APOE*, zwłaszcza jego wariantu epsilon-4 (*APOE4*), który jest najsilniejszym czynnikiem ryzyka dla sporadycznej postaci choroby.[6] Posiadanie jednej kopii tego wariantu zwiększa ryzyko trzykrotnie, a dwóch – piętnastokrotnie.[6] Jednakże, w przypadku zespołu Downa, dominujący efekt dawki genowej na chromosomie 21 jest na tyle silny, że

przesłania wpływ innych, typowych dla sporadycznej AD, czynników genetycznych, co czyni ją unikalnym modelem badawczym. Choroba Alzheimera w zespole Downa jest zatem odrębnym typem tej choroby [6], z jasno zdefiniowanym podłożem genetycznym, co pozwala na precyzyjne badania mechanizmów patologicznych.

5. Przebieg Kliniczny i Fenotypowe Różnice

5.1. Wiek Zachorowania

Choroba Alzheimera w zespole Downa charakteryzuje się wczesnym początkiem objawów klinicznych, które często pojawiają się w wieku 30-40 lat.[4] Dane sugerują, że u 90% pacjentów po ukończeniu 40. roku życia rozwija się choroba Alzheimera, przy czym objawy u 80% z nich mogą ujawnić się nawet przed 30. rokiem życia.[2] To znacznie wcześniejszy wiek zachorowania niż w przypadku typowej, sporadycznej postaci choroby.

5.2. Odmienność Pierwszych Objawów

Jedną z kluczowych różnic klinicznych, która ma krytyczne **implikacje diagnostyczne**, jest odmienny przebieg początkowych symptomów. Podczas gdy w sporadycznej postaci choroby Alzheimera pierwszym i najbardziej typowym objawem jest utrata pamięci, u osób z zespołem Downa jest inaczej.[4] Pierwsze symptomy są z reguły natury behawioralnej i emocjonalnej. Obejmują one:

- Zmiany w zachowaniu i wzorcach działania,
- Nieprzestrzeganie wypracowanej rutyny,
- Płynność nastrojów,
- Brak chęci do interakcji społecznych i aktywizacji,
- Utrata koncentracji,

- Smutek i niepokój, a także agresja.

Zapominanie i demencja pojawiają się jako późniejsze objawy, po wystąpieniu wspomnianych zmian behawioralnych.[4] Ta fundamentalna różnica oznacza, że standardowe narzędzia diagnostyczne i testy przesiewowe dla choroby Alzheimera, które koncentrują się na ocenie pamięci, mogą być nieskuteczne w przypadku osób z zespołem Downa, prowadząc do opóźnionej diagnozy. Zrozumienie tej odmienności podkreśla potrzebę opracowania specjalistycznych narzędzi diagnostycznych, które uwzględniają specyfikę tej grupy pacjentów.

Tabela 2: Porównanie Przebiegu Choroby Alzheimera: Typowy vs. w Zespole Downa

Aspekt	Choroba Alzheimera (typowa)	Choroba Alzheimera w Zespole Downa
Wiek zachorowania	Zazwyczaj po 65. roku życia	Wczesny początek, często między 30. a 40. rokiem życia
Pierwsze objawy	Zwykle utrata pamięci, problemy poznawcze	Zmiany behawioralne i nastroju (apatia, agresja, utrata rutyny)
Główny mechanizm patologiczny	Złożony i wieloczynnikowy, z silnym wpływem genu *APOE4*	Efekt dawki genowej na chromosomie 21, ze szczególnym uwzględnieniem genów *APP* i *DYRK1A*

6. Perspektywy Terapeutyczne i Badawcze

Dogłębne zrozumienie genetycznego podłoża choroby Alzheimera w zespole Downa otwiera nowe możliwości dla rozwoju terapii celowanych. Jednym z najbardziej obiecujących kierunków jest **hamowanie aktywności kinazy DYRK1A**. Ponieważ nadmierna produkcja tego enzymu jest kluczowym katalizatorem patologii tau, która bezpośrednio koreluje z utratą funkcji

poznawczych, inhibitory DYRK1A stanowią obiecującą strategię terapeutyczną.[5] Badania sugerują, że takie interwencje mogą nie tylko spowolnić neurodegenerację, ale również zredukować niektóre deficyty intelektualne występujące w zespole Downa.[5]

Poza podejściami celowanymi na konkretne geny, badania w kontekście zespołu Downa i choroby Alzheimera koncentrują się również na szerszych mechanizmach, takich jak rola zdrowych mitochondriów, regulacja metabolizmu żelaza, czy stymulacja cząsteczki Beta-CTF.[4] Należy jednak podkreślić, że nawet w obliczu postępów w genetyce, kluczowe znaczenie mają interwencje niefarmakologiczne, takie jak zbilansowana dieta, aktywność fizyczna i ciągła stymulacja kognitywna, które mogą wspierać zdrowie mózgu.[4]

7. Podsumowanie i Wnioski

Predyspozycja osób z zespołem Downa do choroby Alzheimera jest jednym z najbardziej wyrazistych i udokumentowanych związków między wadą genetyczną a schorzeniem neurodegeneracyjnym. Wnioski z analizy wskazują, że jej przyczyna leży w **efekcie dawki genowej** wynikającym z trisomii chromosomu 21. Nadmiar materiału genetycznego prowadzi do jednoczesnej i nasilonej patologii beta-amyloidu oraz białka tau, katalizowanej przez nadmierną ekspresję genów takich jak *APP* i *DYRK1A*. Ten skoordynowany proces skutkuje wczesnym wiekiem zachorowania i specyficznym, odmiennym od typowego, profilem początkowych objawów, dominowanym przez zmiany behawioralne.

Badania nad tym unikalnym typem choroby Alzheimera nie tylko poprawiają opiekę medyczną nad osobami z zespołem Downa, ale także dostarczają fundamentalnych informacji, które mogą przyczynić się do rozwoju nowych terapii dla wszystkich pacjentów z chorobą Alzheimera. Zrozumienie, jak nadmiar jednego chromosomu wywołuje kaskadę patologiczną, stanowi bezcenny wgląd w mechanizmy leżące u podstaw demencji, stając się kluczem do odblokowania nowych ścieżek terapeutycznych w przyszłości.

Cytowane prace

1. Geny łączące chorobę Alzheimera i zespół Downa - Nauka w Polsce, https://naukawpolsce.pl/aktualnosci/news%2C30052%2Cgeny-laczace-chorobe-alzheimera-i-zespol-downa.html

2. Zespół Downa (trisomia 21) | Przyczyny, objawy i dziedziczenie - Medicover, https://www.medicover.pl/choroby/genetyczne/zespol-downa-przyczyny-objawy-dziedziczenie/
3. Wczesna choroba Alzheimera – kto jest w grupie ryzyka? Jak rozpoznać pierwsze oznaki choroby? - DOZ.pl, https://www.doz.pl/czytelnia/a16153-Wczesna_choroba_Alzheimera__kto_jest_w_grupie_ryzyka_Jak_rozpoznac_pierwsze_oznaki_choroby
4. Jakie są pierwsze objawy choroby Alzheimera w zespole Downa ..., https://www.zespoldowna.info/jakie-sa-pierwsze-objawy-choroby-alzheimera-w-zespole-downa.html
5. The role of DYRK1A in neurodegenerative diseases - PMC - PubMed Central, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3052627/
6. Który gen odpowiada za demencję w chorobie Alzheimera ..., https://www.zespoldowna.info/ktory-gen-odpowiada-za-demencje-w-chorobie-alzheimera.html
7. Patologia mózgu w zespole Downa - ZespolDowna.info, https://www.zespoldowna.info/patologia-mozgu-w-zespole-downa.html
8. Choroba Alzheimera | Leczenie w Warszawie - Centrum Medyczne Magwise, https://magwise.pl/choroby/alzheimer/
9. Wczesne objawy choroby Alzheimera u osób z zespołem Downa - Zdrowie Wprost, https://zdrowie.wprost.pl/choroby/10392026/wczesne-objawy-choroby-alzheimera-u-osob-z-zespolem-downa.html
10. Choroba Alzheimera w zespole Downa - podsumowanie. ~ Zespół Downa, https://www.zespoldowna.info/choroba-alzheimera-w-zespole-downa-podsumowanie.html
11. Choroba Alzheimera a produkty degradacji białka APP. Formowanie i różnorodność form fibrylujących peptydów – wybrane aspekty - PHMD, https://phmd.hirszfeld.pl/choroba-alzheimera-a-produkty-degradacji-bialka-app-formowanie-i-roznorodnosc-form-fibrylujacych-peptydow-wybrane-aspekty/
12. The Amyloid-ß Pathway in Alzheimer's Disease - PMC - PubMed Central, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8758495/
13. Kiedy człowiek traci siebie - Pacjent.gov, http://pacjent.gov.pl/jak-zyc-z-choroba/kiedy-czlowiek-traci-siebie
14. The Role of Tau Pathology in Alzheimer's Disease and Down Syndrome - PubMed Central, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10932364/
15. Down syndrome and Alzheimer's disease: common molecular traits beyond the amyloid precursor protein - Aging-US, https://www.aging-us.com/article/102677/text
16. Splątki neurofibrylarne – Wikipedia, wolna encyklopedia, https://pl.wikipedia.org/wiki/Spl%C4%85tki_neurofibrylarne
17. DYRK1A inhibition as potential treatment for Alzheimer's disease - PubMed, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27073990/
18. Towards Imaging Tau Hyperphosphorylation: Is DYRK1A a Potential Target for Imaging Hyperphosphorylation of Tau? Molecular Modeling Assessment and Synthesis of [125 I]Radioiodinated DYRK1A Inhibitor - MDPI, https://www.mdpi.com/1420-3049/30/5/990
19. Disruption of DYRK1A-induced hyperphosphorylation of amyloid-beta and tau protein in Alzheimer's disease: An integrative molecular modeling approach - Frontiers, https://www.frontiersin.org/journals/molecular-biosciences/articles/10.3389/fmolb.2022.1078987/full

20. Scientists find possible prenatal origin for Alzheimer disease - UBC Faculty of Medicine, https://www.med.ubc.ca/news/scientists-find-possible-prenatal-original-for-alzheimer-disease/
21. Choroba Alzheimera - przyczyny, pierwsze objawy i metody terapii, https://www.damian.pl/zdrowie-psychiczne/choroba-alzheimera/
22. Inhibitor genu DYRK1A jest potrzebny w chorobie Alzheimera - ZespolDowna.info, https://www.zespoldowna.info/inhibitor-genu-dyrk1a-jest-potrzebny-w-chorobie-alzheimera.html