



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICO-BIOLÓGICAS

POSGRADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS

**“EXPRESIÓN DE MIRNA LET-7C Y SU RELACIÓN CON
AGEs/sRAGE EN PERSONAS CON SÍNDROME DE DOWN”**

TESIS

QUE PRESENTA

L.N. WENDY PAOLA GASTÉLUM ESPINOZA

COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS

DIRECTORES

DR. JAVIER ABEDNEGO MAGAÑA GÓMEZ

DRA. ALMA MARLENE GUADRÓN LLANOS

CULIACÁN DE ROSALES, SINALOA, MÉXICO A FEBRERO DE 2024.



Dirección General de Bibliotecas
Ciudad Universitaria
Av. de las Américas y Blvd. Universitarios
C. P. 80010 Culiacán, Sinaloa, México.
Tel. (667) 713 78 32 y 712 50 57
dgbuas@uas.edu.mx

UAS-Dirección General de Bibliotecas

Repositorio Institucional Buelna

Restricciones de uso

Todo el material contenido en la presente tesis está protegido por la Ley Federal de Derechos de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

Queda prohibido la reproducción parcial o total de esta tesis. El uso de imágenes, tablas, gráficas, texto y demás material que sea objeto de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente correctamente mencionando al o los autores del presente estudio empírico. Cualquier uso distinto, como el lucro, reproducción, edición o modificación sin autorización expresa de quienes gozan de la propiedad intelectual, será perseguido y sancionado por el Instituto Nacional de Derechos de Autor.

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial
Compartir Igual, 4.0 Internacional



DEDICATORIA

*Para mi mamá,
por ser mi inspiración y fortaleza.*

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al **Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT)** por la beca otorgada durante la realización de esta maestría, la cual fue indispensable para mi formación. Al programa de la **Maestría de Ciencias Biomédicas** de la **Facultad de Ciencias Químico-Biológicas** de la **Universidad Autónoma de Sinaloa**, por permitirme formar parte de esta institución. Así mismo, a cada uno de los profesores del programa de la Maestría en Ciencias Biomédicas por transmitirme los conocimientos a lo largo del posgrado para poder llegar a este momento.

Gracias a Dios por darme cada día la oportunidad de seguir adelante, no rendirme en el proceso y poner en mi camino personas tan maravillosas. Y culminar este posgrado.

A mis directores de tesis, el **Dr. Javier A. Magaña Gómez** y la **Dra. Alma M. Guadrón Llanos**, por aceptarme en su grupo de trabajo y abrirme las puertas de sus laboratorios, compartir siempre sus conocimientos y disponibilidad para resolver cada duda. Por su dedicación, confianza, paciencia, apoyo y aliento en cada actividad, ustedes fueron la pieza clave en la culminación de este proyecto, les agradezco de corazón.

A la **Dra. Carla E. Angulo Rojo**, por su apoyo en cada proceso experimental, por sus enseñanzas, paciencia y disponibilidad en cada momento.

A mi **mamá Silvia** y mis hermanos, **Fernando** y **Pedro**, por ser quienes impulsan mis sueños y acompañarme en cada paso. A mi novio **Brandon**, por su amor incondicional en este largo proceso, apoyo y consejos. Gracias a ustedes por ser el

principal impulso en mi vida y creer en mí, les dedico esta tesis y cada uno de mis logros. A mis primas y tías, por siempre estar.

A mis compañeros de maestría por su apoyo, amistad e impulso para culminar este proceso. A **Kenia**, mi compañera de proyecto y laboratorio, colega y amiga, por su gran amistad y enseñanzas.

A todos los integrantes y amigos de este bonito equipo Neurociencias-Diabetes-Nutrición, Manuel, Diana, Alexis, Carolina, Laura, por su amistad, apoyo y disponibilidad para resolver cada duda.

A mis amigas, Diana, Dayanna, Carolina y Valeria, por alentarme a culminar este proceso.

Finalmente, pero no menos importante, a todos los que hicieron posible el Programa Salud y NuTres21, a nuestros pacientes por contribuir a la ciencia.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE FIGURAS.....	XI
ÍNDICE DE CUADROS.....	XII
I. RESUMEN.....	1
II. ABSTRACT.....	2
III. INTRODUCCIÓN.....	3
IV. REVISIÓN DE LA LITERATURA	6
4.1. Síndrome de Down.....	6
4.1.1. Generalidades del síndrome de Down	6
4.1.2. Diagnóstico.....	9
4.1.3. Diversidad alélica	11
4.2. MicroRNAs	13
4.2.2. Familia Let-7	16
4.2.3. Let-7c y HSA21	17
4.3. Productos finales de glicación avanzada (AGEs)	23
4.4. Receptor de los productos finales de glicación avanzada (RAGE)	29
4.4.1. Receptor soluble de los productos finales de glicación avanzada (sRAGE)	35
4.5. Antecedentes	36
4.5.1. Let-7c y síndrome de Down	36
4.5.2. AGEs y síndrome de Down	37
V. JUSTIFICACIÓN.....	40
VI. HIPÓTESIS.....	41
VII. OBJETIVOS	42

7.1.	Objetivo General	42
7.2.	Objetivos Específicos	42
VIII.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	43
8.1.	Diseño experimental.....	43
8.1.1.	Tipo de estudio	43
8.1.2.	Población de estudio.....	43
8.1.3.	Criterios de selección	44
8.2.	Materiales y métodos	44
8.2.1.	Evaluación antropométrica.....	45
8.2.2.	Toma de muestra sanguínea	45
8.2.3.	Purificación de miRNAs totales.....	46
8.2.4.	Retrotranscripción (RT), síntesis de cDNA.....	47
8.2.5.	Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (qPCR)..	49
8.2.6.	Cuantificación de AGEs	50
8.2.7.	Cuantificación de sRAGE.....	51
8.3.	Análisis estadístico.....	52
IX	RESULTADOS	53
9.1.	Población de estudio	53
9.2.	Características antropométricas	54
9.3.	Características bioquímicas.....	57
9.4.	Niveles de expresión de Let-7c en los grupos de estudio	62
9.5.	Cuantificación de AGEs y sRAGE en los grupos de estudio.....	64
9.6.	Análisis de correlación.....	69
9.7.	Análisis de regresión lineal.....	78
X.	DISCUSIÓN.....	80

XI.	CONCLUSIONES	97
11.1.	Conclusión general	97
11.2.	Conclusiones específicas	97
XII.	PERSPECTIVAS DEL PROYECTO	99
XIII.	BIBLIOGRAFÍA.....	100
XIV.	ANEXOS	117
14.1.	Anexo 1. Carta de consentimiento informado.....	117
14.2.	Anexo 2. Extracción de RNA a partir de plasma.....	120
XV.	SIGLAS Y ABREVIATURAS.....	121

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Mecanismos genéticos del síndrome de Down.	8
Figura 2. Síntomas y manifestaciones en el síndrome de Down.	10
Figura 3. Biogénesis de miRNAs.	15
Figura 4. Loci de miRNAs presentes en el cromosoma 21.....	20
Figura 5. Redes de grupos de ontologías enriquecidas para objetivos regulados por miRNA let-7c.....	22
Figura 6. Formación endógena de productos finales de glicación avanzada. ...	28
Figura 7. Estructura de las diferentes formas del receptor de los productos finales de la glicación avanzada (RAGE).....	31
Figura 8. Vía de referencia - Vía de señalización AGEs/RAGE en complicaciones diabéticas.....	34
Figura 9. Esquema del sistema miRCURY™ LNA™ miR RT para la síntesis de cDNA.	48
Figura 10. Mayor prevalencia de sobrepeso/obesidad en la población con síndrome de Down.	56
Figura 11. Prevalencia de dislipidemias en la población de estudio.	60
Figura 12. Riesgo de IAP en población SD respecto al CTRL.	61
Figura 13. Tasa de cambio del Hsa-miR-Let-7c-5p en personas con síndrome de Down y controles.	63
Figura 14. Mayor concentración de AGE fluorescente circulante en el grupo de SD con respecto al grupo CTRL.....	66
Figura 15. Cuantificación de sRAGE en los grupos de estudio.	67
Figura 16. Relación AGEs/sRAGE en los grupos de estudio.	68

ÍNDICE DE CUADROS

	Página
Cuadro 1. Puntos de corte para la clasificación de los percentiles de IMC para la población control y con síndrome de Down.....	46
Cuadro 2. Oligonucleótido de miRNA a estudiar (Let-7c-5p).....	49
Cuadro 3. Condiciones para qPCR.....	49
Cuadro 4. Características generales de los niños y adolescentes	53
Cuadro 5. Datos antropométricos de los niños y adolescentes	54
Cuadro 6. Valores de bioquímica sanguínea	57
Cuadro 7. Características del perfil lipídico.....	59
Cuadro 8. Análisis de correlación entre los niveles de expresión de miR-Let-7c-5p con variables antropométricas y bioquímicas.	71
Cuadro 9. Análisis de correlación entre los niveles de AGEs fluorescentes con variables antropométricas y bioquímicas.....	72
Cuadro 10. Análisis de correlación entre los niveles de sRAGE con variables antropométricas y bioquímicas.....	73
Cuadro 11. Análisis de correlación entre la relación AGEs/sRAGE con variables antropométricas y bioquímicas.....	74
Cuadro 12. Análisis de correlación entre los niveles de sRAGE con diversas variables en el grupo síndrome de Down, según el peso corporal.	75
Cuadro 13. Análisis de correlación entre los niveles de sRAGE con diversas variables en los grupo síndrome de Down, según el peso corporal.....	76
Cuadro 14. Correlaciones entre concentraciones de sRAGE y diversas variables en el grupo síndrome de Down, según el peso corporal.....	77
Cuadro 15. Análisis de regresión lineal múltiple entre AGEs, sRAGE, eje AGEs/sRAGE y marcadores bioquímicos.	79

I. RESUMEN

Introducción. El síndrome de Down (SD) es uno de los trastornos genéticos más comunes, lo que representa un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, diabetes, dislipidemias, síndrome metabólico y Alzheimer, atribuible a la presencia de material genético extra del cromosoma 21. En éste se encuentra codificado el gen del miRNA let-7c, el cual tiene funciones importantes en el desarrollo neuronal. El análisis *in silico* de este gen muestra que la vía con mayor significancia que podría estar regulando es la de señalización AGE/RAGE (por sus siglas en inglés, Productos finales de glicación avanzada / Receptor de los productos finales de glicación avanzada). Esta vía está involucrada en múltiples procesos patológicos y se ve favorecida por el estrés oxidativo, proceso frecuente en el SD. El estudio de estas moléculas en el SD podría utilizarse como biomarcador en el desarrollo de enfermedades asociadas a la condición e intervención terapéutica. **Objetivo general.** Determinar la expresión de let-7c y su relación con AGEs/sRAGE en personas con SD. **Materiales y métodos.** Se estudiaron personas con SD y eugénicos, por medio de una evaluación antropométrica y del perfil bioquímico sanguíneo. A partir del plasma se realizó la cuantificación relativa de let-7c-5p mediante qPCR, y de AGEs y sRAGE en suero por fluorescencia y método de ELISA, respectivamente. **Resultados.** Individuos con SD mostraron un perfil lipídico desfavorable respecto al grupo CTRL, principalmente en triglicéridos altos y C-HDL bajo. Adicionalmente, los niños y adolescentes con SD presentaron concentraciones significativamente elevadas y disminuidas de AGEs y sRAGE, respectivamente ($p < 0.001$). **Conclusión.** La población con SD presenta un mayor riesgo de desarrollar dislipidemias, principalmente hipertrigliceridemia y C-HDL bajo, además, existe una mayor relación del eje AGEs/sRAGE asociada al síndrome de Down, que podría mitigar el efecto protector y contribuir al desarrollo de enfermedades crónico degenerativas.

Palabras clave: *síndrome de Down, Let-7c, AGEs/sRAGE, miRNAs*

II. ABSTRACT

Introduction. Down syndrome (DS) is one of the most common genetic disorders, representing an increased risk of cardiovascular disease, diabetes, dyslipidemia, metabolic syndrome and Alzheimer's disease, attributable to the presence of extra genetic material from chromosome 21. Chromosome 21 encodes the miRNA gene let-7c, which has important functions in neuronal development. In silico analysis of this gene shows that the most significant pathway it may be regulating is AGE/RAGE (Advanced Glycation End Products/Advanced Glycation End Products Receptor) signalling. This pathway is involved in multiple pathological processes and is favored by oxidative stress, a frequent process in DS. The study of these molecules in DS could be used as a biomarker in the development of condition-associated diseases and therapeutic intervention. **General objective.** To determine the expression of let-7c and its relationship with AGEs/sRAGE in people with DS. **Materials and methods.** We studied individuals with DS and eugenic individuals by anthropometric assessment and blood biochemical profile. Relative quantification of let-7c-5p was performed from plasma by qPCR, and AGEs and sRAGE in serum by fluorescence and ELISA method, respectively. **Results.** Individuals with DS showed an unfavorable lipid profile with respect to the CTRL group, mainly in high triglycerides and low C-HDL. Additionally, children and adolescents with DS presented significantly elevated and decreased concentrations of AGEs and sRAGE, respectively ($p < 0.001$). **Conclusion.** The population with DS presents a higher risk of developing dyslipidemias, mainly hypertriglyceridemia and low C-HDL, in addition, there is a greater relationship of the AGEs/sRAGE axis associated with Down syndrome, which could mitigate the protective effect and contribute to the development of chronic degenerative diseases.

Keywords: *Down syndrome, Let-7c, AGEs/sRAGE, miRNAs*

III. INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down (SD) es el trastorno genético más común asociado con la discapacidad intelectual causado por la trisomía del cromosoma 21 (Ts21) (Antonarakis. y col., 2020; Izzo y col., 2018). Actualmente se estima que tiene una incidencia mundial de 1 de cada 1,000-1,100 recién nacidos (DIF, 2020). En México, la tasa es de 3.7 por 10,000 nacimientos, mientras que en Sinaloa se estiman una prevalencia de 2.9 por cada 10,000 nacimientos (Sierra-Romero y col., 2014).

En su etiología, la Ts21 libre es provocada por una no disyunción del cromosoma 21 (HSA21) durante el desarrollo del óvulo o espermatozoide y está presente en un 95% de las personas con SD (Antonarakis. y col., 2020; Asim y col., 2015; Bull, 2020). Otro de los mecanismos es por translocación robertsoniana, con una incidencia de 2-4% de los casos, donde el brazo largo del cromosoma 21 se une a otro cromosoma; o bien, puede ser causado por mosaicismo, consistente en el error o división incorrecta después de la fertilización en algún momento de la división celular y ocurre en el 1-2% de los casos (Asim y col., 2015; Bull, 2020).

El SD involucra múltiples manifestaciones fenotípicas. Entre las relacionadas con la salud, pueden experimentar cardiopatía congénita, hipotonía muscular, problemas de audición y visión, enfermedad de Alzheimer de inicio temprano, obesidad, trastornos hematológicos, el envejecimiento temprano, entre otros (Antonarakis. y col., 2020; Boato y col., 2022; Santoro y col., 2021). Para comprender los mecanismos moleculares que subyacen a esta condición se ha introducido el estudio de un grupo de moléculas de RNA monocatenarios no codificantes, de 19-25 nucleótidos, llamados microRNAs (miRNAs), que actúan como reguladores postranscripcionales y podrían

ayudar a explicar las comorbilidades en individuos con SD (Lu & Rothenberg, 2018; Pritchard y col., 2012). Let-7c es uno de los miRNAs codificados en el HSA21, cuya sobreexpresión se ha asociado con la presencia de dislipidemias y trastornos neurocognitivos. Así mismo, el análisis *in silico* de este miRNA mostró que los 990 genes que regula implican 20 procesos biológicos con una mayor significancia en la vía de señalización AGE/RAGE (por sus siglas en inglés, productos finales de glicación avanzada / Receptor de los productos finales de glicación avanzada) de complicaciones por diabetes (Brás y col., 2018; Giardina y col., 2019; Pérez-Villarreal y col., 2022). Por ello, las personas con SD podrían tener mayor producción de AGEs/RAGE para el desarrollo de complicaciones como diabetes (Kanehisa, 2019).

Los AGEs, constan de un grupo heterogéneo de moléculas oxidativas con capacidad patogénica, que se originan durante el almacenamiento de productos derivados de alimentos en el organismo debido a reacciones no enzimáticas entre el grupo carbonilo del azúcar reductor y un grupo amino libre de un péptidos, proteína, lípidos o ácidos nucleicos (Kim, 2023; Salazar y col., 2021; Vistoli y col., 2013). Además, se ha observado que estas moléculas están en altas concentraciones en condiciones patológicas frecuentes en SD (Kosmopoulos y col., 2019; Turner, 2017). La unión de AGEs con RAGE activan múltiples vías intracelulares que contribuyen a procesos patológicos, como inflamación, aterosclerosis y disfunción vascular (Khalid y col., 2022; Shen y col., 2020; Snelson y col., 2022). Por otro lado, la isoforma soluble de RAGE (sRAGE), puede actuar como un receptor señuelo que intercepta la interacción de los ligandos con RAGE debido a que se encuentra en el espacio extracelular, evitando su interacción en la superficie celular (Jensen y col., 2015).

Por lo anterior, el estudio de la vía Let-7c/AGEs/sRAGE podría proporcionar un nuevo biomarcador para el seguimiento de estas enfermedades lo que permitiría ayudar a evaluar la gravedad de éstas, además, la respuesta a la intervención terapéutica. Así mismo, la obtención de estas biomoléculas no requiere de metodologías invasivas que pongan en riesgo la salud de las personas, por ello es importante determinar la expresión de let-7c y su relación con AGEs/sRAGE en personas con SD.

IV. REVISIÓN DE LA LITERATURA

4.1. Síndrome de Down

4.1.1. Generalidades del síndrome de Down

El síndrome de Down (SD) es el trastorno genético más común asociado con la discapacidad intelectual y de las más complejas compatibles con la supervivencia humana postérmino, causado por la trisomía del cromosoma 21 (Ts21) (Antonarakis. y col., 2020; Bull, 2020; Izzo y col., 2018). Actualmente se estima que tiene una incidencia mundial de 1 de cada 1,000-1,100 recién nacidos (DIF, 2020). En México, la tasa es de 3.7 por 10,000 nacimientos con una variación por entidad federativa de 1.6 hasta 9.2 por cada 10,000 nacimientos (Sierra-Romero y col., 2014). En Sinaloa, se estiman 60 casos de SD por cada 205,983 nacimientos, lo que resulta en una prevalencia de 2.9 por cada 10,000 nacimientos, siendo estas estimaciones muestras hospitalarias aisladas, propias de cada estudio (Sierra-Romero y col., 2014). De acuerdo con datos reportados por la Dirección General de Información en Salud en el 2018, en México se registró el nacimiento de 351 niñas y 338 niños (689 en total) con SD (DIF, 2020).

La causa genética del SD es la Ts21 parcial o completa, es decir, la presencia de una parte o un supernumerario completo del cromosoma 21 (HSA21) (Antonarakis. y col., 2020). La Ts21 libre o completa (cariotipo 47, XX, + 21 y 47, XY, + 21, para mujeres y hombres, respectivamente) es provocada por una no disyunción del HSA21 durante el desarrollo del óvulo o espermatozoide y está presente en un 95% de los casos de SD, este error puede ocurrir durante la meiosis I materna (~66 %) o la II (~21

%); en la meiosis paterna I (~3%) o II (5%), o bien, en la mitosis una vez formado el cigoto (5%) (Antonarakis. y col., 2020; Asim y col., 2015; Bull, 2020). La translocación robertsoniana ocurre en un 2 al 4% de los casos, donde el brazo largo del HSA21 se une a otro cromosoma (generalmente el cromosoma 14, 21 o 22) (Asim y col., 2015; Bull, 2020). Por último, también puede ser causado por mosaicismo, consistente en el error o división incorrecta producida después de la fertilización durante la división celular, ocurre en el 1-2% de los casos y generalmente está asociado con menos características clínicas del SD (Figura 1) (Asim y col., 2015; Bull, 2020).

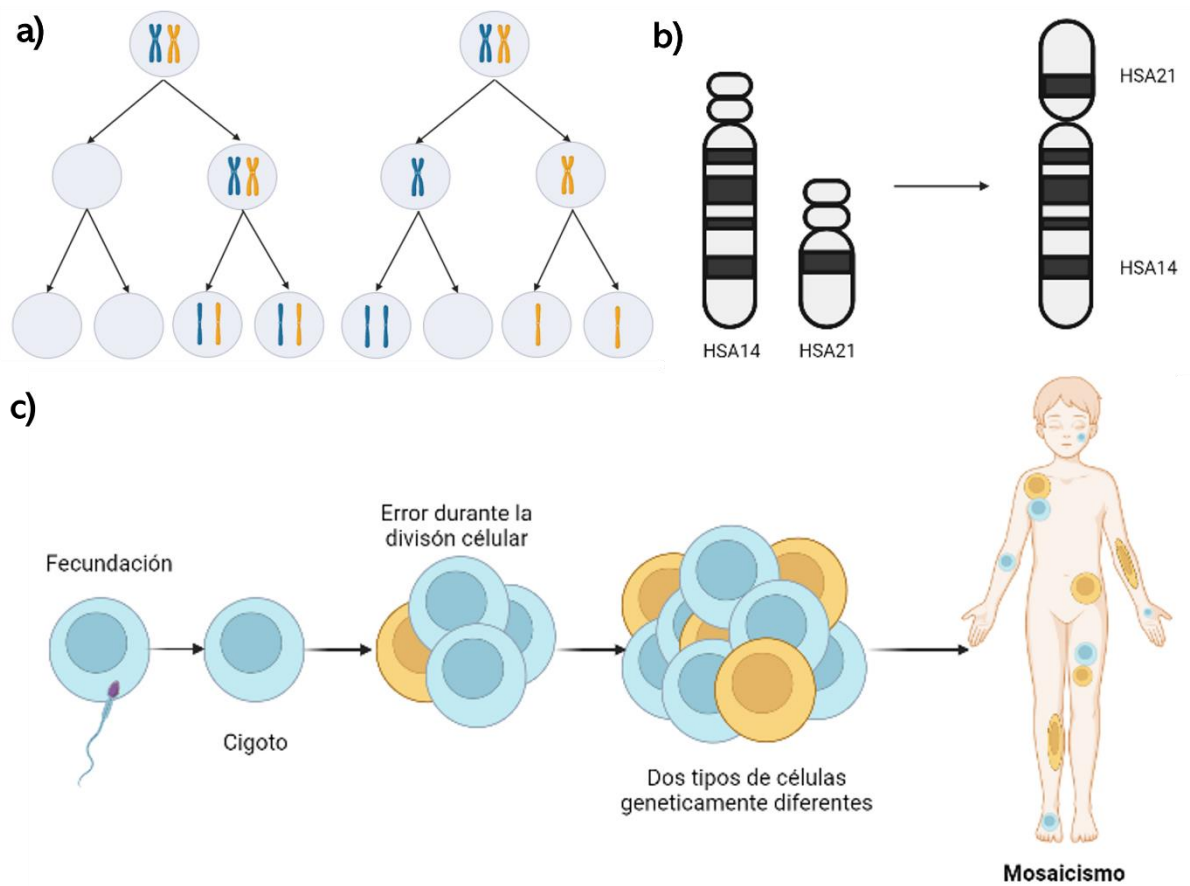


Figura 1. Mecanismos genéticos del síndrome de Down.

a) Trisomía 21: no disyunción en la meiosis I o II; **b)** Translocación robertsoniana: unión del brazo largo del HSA21 con otro cromosoma; **c)** Mosaicismo: error en la mitosis después de la fertilización provocando dos líneas celulares.

Las manifestaciones que involucra el SD afectan múltiples sistemas corporales, con un impacto negativo en casi todos los sistemas de órganos, principalmente el musculoesquelético, neurológico y cardiovascular (Antonarakis. y col., 2020; Boato y col., 2022). Generalmente las personas con SD son de baja estatura, con dedos cortos y sus características faciales incluyen la presencia de pliegues epicánticos, puente nasal y occipucio planos, boca y orejas pequeñas (Figura 2) (Antonarakis. y col., 2020; Boato y col., 2022). Entre los problemas relacionados con la salud, pueden experimentar cardiopatía congénita (CC) en un 40-60% de los casos (específicamente defectos del tabique auriculoventricular (AVSD)), epilepsia, obesidad, hipotiroidismo, infecciones recurrentes, problemas de audición y visión, enfermedades autoinmunes, enfermedad de Alzheimer (EA) de inicio temprano, hipotonía muscular, trastornos hematológicos (leucemia), apnea obstructiva del sueño, trastornos de ansiedad y envejecimiento temprano (Antonarakis. y col., 2020; Boato y col., 2022; Santoro y col., 2021).

4.1.2. Diagnóstico

Actualmente hay dos tipos de pruebas para detectar el SD en el embarazo (CDC, 2022). Las pruebas de detección indican si el embarazo presenta algún riesgo de presencia de material genético extra, por lo que, ayudan a decidir si es necesario hacer una prueba de tipo diagnóstico (CDC, 2022; Vičić y col., 2017). Suelen incluir pruebas en sangre, que miden varias sustancias en la madre, como la prueba de α -fetoproteína en suero materno, y una ecografía (Bull, 2011).

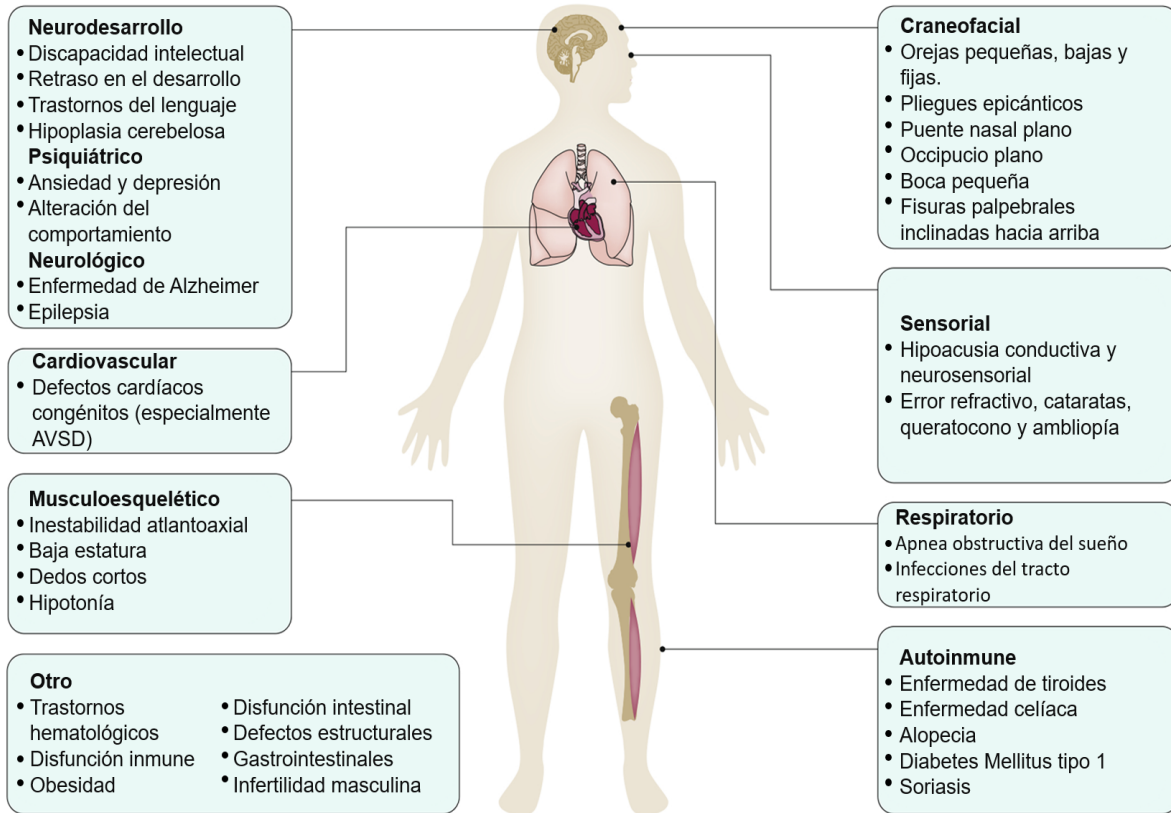


Figura 2. Síntomas y manifestaciones en el síndrome de Down.

Modificada de Antonarakis. y col. (2020).

Mientras que las pruebas de tipo diagnóstico determinan si el bebé presenta SD o no, pero implican un mayor riesgo para la madre y el producto, debido a que incluyen procedimientos invasivos como el muestreo de vellosidades coriónicas (CVS), la amniocentesis y cordocentesis (CDC, 2022; Vičić y col., 2017). Otras técnicas de laboratorio como hibridación fluorescente *in situ* (FISH), análisis citogenético convencional (cariotipo), y análisis de microarreglo cromosómico (CMA), tienen la finalidad de identificar anomalías cromosómicas para el diagnóstico prenatal de SD (Plaiasu, 2017). Sin embargo, el impacto del SD en el bebé no se puede predecir por medio de estas pruebas (CDC, 2022).

4.1.3. Diversidad alélica

La variabilidad fenotípica en el SD puede estar asociada con diferencias alélicas en genes trisómicos o no trisómicos (euploides), las cuales pueden ser importantes en la supervivencia de los fetos con Ts21, debido a que la carga genética de la Ts21 conduce a una tasa de pérdida fetal de hasta el 80% en comparación con los fetos no trisómicos (Roper y col., 2020). Las diferencias alélicas en el HSA21 trisómico pueden causar sobreexpresión o subexpresión en un producto génico particular, por lo que diferentes combinaciones alélicas en un solo gen trisómico sensible a la dosis pueden producir varios perfiles de expresión que determinan si se alcanzan umbrales que pueden causar fenotipos particulares (Antonarakis, 2017; Roper y col., 2020). Entre los fenotipos del SD más notables se encuentran las diversas CC, sin embargo, muestran penetrancia incompleta, ya que solo aproximadamente el 40% de los individuos con SD presentan alguna forma de CC, siendo las formas más frecuentes

los defectos del tabique auriculoventriculares que representan el 43% de las CC (Antonarakis, 2017). Así mismo, el envejecimiento temprano, la EA y la leucemia infantil, también forman parte del espectro fenotípico del SD (Antonarakis, 2017; Roper y col., 2020).

Las diferencias alélicas levemente perjudiciales en todo el genoma pueden no desempeñar un papel significativo en un feto con un complemento cromosómico normal. Por otra parte, la Ts21 puede hacer más vulnerable al feto a estas variantes levemente dañinas que pueden ocurrir en cada cromosoma e incluso combinarse de manera aditiva para producir un rasgo indeseable (Antonarakis, 2017; Antonarakis y col., 2004; Popadin y col., 2018; Roper y col., 2020).

4.2. MicroRNAs

En 1993 fue descubierto el primer microRNA (miRNA), lin-4, por el grupo de Rosalind Lee, una clase de pequeños RNA no codificantes (Lee y col., 1993). Lin-4 se describió como un miRNA involucrado en el desarrollo larvario de *Caenorhabditis elegans* que regula el nivel de proteína lin-14 en la primera etapa larvaria, disminuyendo su expresión con el tiempo (Lee y col., 1993). Los miRNA son pequeños RNA de 19 a 25 nucleótidos, reguladores de la expresión génica uniéndose a RNA mensajeros (RNAm) diana, promoviendo su degradación y/o inhibición de la traducción. (Lu & Rothenberg, 2018; Pritchard y col., 2012). Un solo miRNA puede dirigirse a cientos de RNAm y regular la expresión de muchos genes, generalmente con participación en vías de interacción funcional (Bhaskaran & Mohan, 2014; Lu & Rothenberg, 2018).

Los miRNAs son reguladores importantes de la expresión génica en diferentes procesos biológicos fundamentales, incluido el desarrollo, vías de señalización, proliferación, control del ciclo celular y apoptosis (Alipoor y col., 2016; Perdas y col., 2016). Además, se ha observado que su perfil de expresión puede diferir entre los estados patológicos y el tejido en estado normal, por lo que podrían ser objetivos para evaluar el inicio y progresión durante una terapia (Mohr & Mott, 2015; Perdas y col., 2016). En la actualidad, los miRNAs se han identificado en fluidos corporales como orina, saliva, lágrimas, suero y plasma, por lo que es más fácil su obtención que en tejidos y células (Mohr & Mott, 2015; Weber y col., 2010).

4.2.1. Biogénesis del miRNA

Los miRNAs se producen en el núcleo y citoplasma a través de múltiples pasos de escisión enzimática (Figura 3) (Kim y col., 2016). El proceso inicia en el núcleo con la síntesis del pri-miRNA (~110pb) por la RNA polimerasa II y III, el cual contiene una estructura de horquilla, esencial para su reconocimiento por las enzimas procesadoras (Akhtar y col., 2016; Chong y col., 2010; Silva y col., 2018). El miRNA primario es escindido en pre-miRNA por el complejo de microprocesador nuclear formado por la enzima RNasa III DROSHA y su socio de unión DiGeorge Syndrome Critical Region 8 (DGCR8) lo que da como resultado la liberación del pre-miRNA corto de tallo-bucle (Bartel, 2004; Chong y col., 2010).

Después del procesamiento nuclear, la horquilla de pre-miRNA es exportada por un complejo formado por Exportina-5 y Ran-GTP al citoplasma y reconocido por la enzima DICER de RNasa III en complejo con la proteína de unión a RNA TAR (TRBP), que escinde la región del bucle en un RNA bicatenario (dsRNA) a su longitud madura (~21-nucleótidos) (Akhtar y col., 2016; Silva y col., 2018). Posteriormente, una de las moléculas de RNA se separa y el miRNA maduro se carga junto con las proteínas Argonata en el complejo silenciador inducido por RNA (RISC) (Bartel, 2004). RISC al reconocer las hebras del dsRNA genera miRNA maduro que participa regulando RNAm dianas y evita la expresión génica por medio de acciones postranscripcionales (Perdas y col., 2016; Silva y col., 2018). En la actualidad, se han identificado dos procesamientos génicos de miRNA: 1) miRNA intragénicos, procesados a partir de intrones y, 2) miRNA intergénicos, transcritos independientemente de un gen huésped (Muñoz-Carrillo y col., 2021).

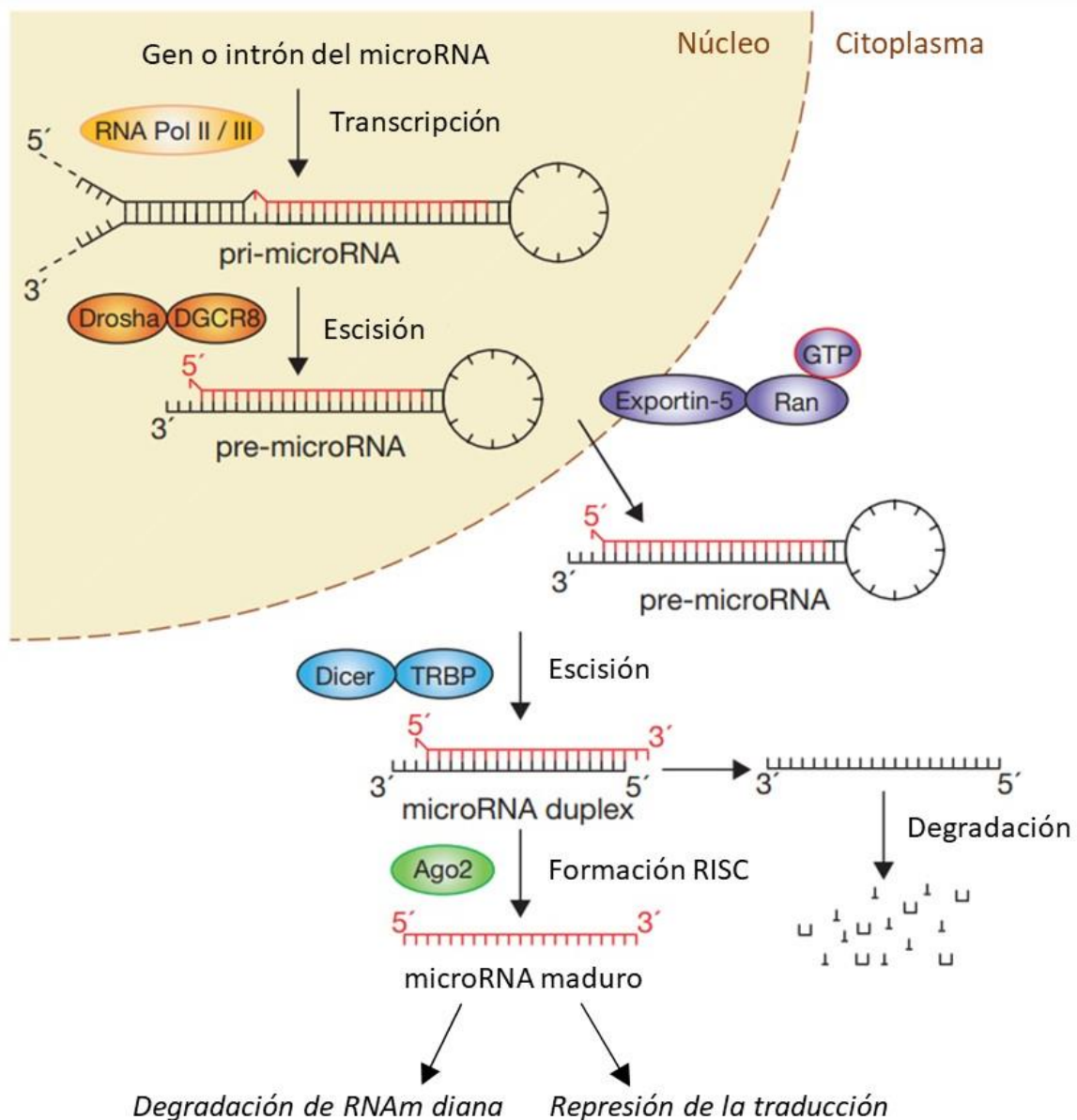


Figura 3. Biogénesis de miRNAs.

Los miRNAs se producen en el núcleo por la RNA polimerasa II (Pol II) como pri-miRNAs, posteriormente es escindido por DROSHA/DGCR8 para generar pre-miRNAs, y son exportados al citoplasma por el complejo Exportina-5 y Ran-GTP. Cuando se encuentran en el citoplasma son transformados a miRNAs maduros por DICER y posterior a ello forman el complejo RISC e inducen la degradación de RNAm o evitan la traducción. Modificada de Winter y col. (2009).

4.2.2. Familia Let-7

Let-7 fue la primera familia de miRNAs descubierta en humanos y la segunda en *C. elegans* (Mulholland y col., 2019). Está compuesta por 13 miembros (let-7-a1, let-7a-2, let-7a-3, let-7b, let-7c, let-7d, let-7e, let-7f-1, let-7f -2, let-7g, let-7i, miR-98 y miR-202), distribuidos en nueve cromosomas y cada uno de éstos representa una isoforma diferente del gen let-7 (Mulholland y col., 2019). En los mamíferos, la expresión de let-7c es alta durante el desarrollo embrionario y cerebral, permaneciendo de la misma manera en tejidos adultos (Lee y col., 2016).

La familia let-7c presenta un alto grado de conservación en su secuencia y función entre especies, sugiriendo que pueden desempeñar funciones importantes (y potencialmente similares) en los procesos biológicos de varios organismos, por lo que su mala regulación conduce a problemas en la diferenciación celular y se ha relacionado con el inicio y progresión del cáncer (Lee y col., 2016; Perdas y col., 2020; Roush & Slack, 2008). Evidencia esencial sugiere que let-7 podría funcionar como un supresor de tumores o un oncogén a través de varios estímulos, además han presentado ser útiles durante el diagnóstico y pronóstico, por lo que pueden utilizarse para fines de seguimiento en la terapia en un abordaje individual en cada tipo de cáncer, ya que los niveles del Let-7 se ven directamente afectados por la terapia (Ma y col., 2021; Perdas y col., 2020; Yazarlou y col., 2021).

El perfilado de miRNAs en tejidos humanos ha relacionado a los integrantes de la familia let-7 en las enfermedades cardiovasculares (ECV) y propuesto como objetivo terapéutico (Bao y col., 2013). Se ha examinado el papel de let-7 en el progreso de la aterosclerosis asociada a diabetes (DAA) y los hallazgos clínicos y experimentales

revelan que están desregulados en DAA, al modular la activación e inflamación del músculo liso vascular y en células del endotelio, a través de la regulación de la señalización del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) (Brennan y col., 2017). Adicionalmente, se ha demostrado que la restauración de los niveles de let-7 puede inhibir los mediadores de la inflamación vascular, incluidos la interleucina (IL)-6, IL-1 β y factor de transcripción nuclear kappa B (NF- κ B), en un modelo ex vivo de biopsia de placa carotídea humana, identificando a let-7 (let-7b y let-7d) como un nuevo objetivo ateroprotector para las complicaciones de la diabetes (Brennan y col., 2017).

4.2.3. Let-7c y HSA21

El registro bioinformático ha establecido que HSA21 alberga más de 400 genes y la presencia de 29 miRNAs, de los cuales se ha identificado que algunos tienen niveles de transcripción en la proporción esperada de 1.5 debido a la Ts21 en el SD (Figura 4) (Brás y col., 2018; Elton y col., 2010). Let-7c es uno de los miRNA codificados por HSA21, junto con miRNA-99a, miRNA-125b, miRNA-155 y miRNA-802 con participación en el SD, agrupados en el brazo largo del HSA21 y ocupan la región chr21q21.1 - chr21q21.3 (Brás y col., 2018; Zhao y col., 2017). Se han destacado 4 puntos importantes respecto a los miRNA-99a, miRNA-125b, let-7c, miRNA-155 y miRNA-802 en el SD: 1) los 5 miRNAs pueden regular la expresión de más de 3,600 genes; 2) la mayoría de las complicaciones se asocian a la desregulación en la abundancia de estos genes; 3) por primera vez han señalado ser un regulador potencial en el desarrollo de un espectro clínico muy amplio de enfermedades

humanas fatales; y 4) estudiar más a profundidad estos miRNAs podría contribuir a definir las bases para tratamientos clínicos más eficaces de enfermedades secundarias (Alexandrov y col., 2018) .

La investigación de la distribución histo específica de los miRNAs ubicados en el HSA21, han revelado su abundante expresión en cerebro y corazón, relevantes para el SD (Elton y col., 2010). De acuerdo con el análisis de predicción de objetivos, let-7c podría estar regulando alrededor de 990 genes y se ha demostrado su importante función en el desarrollo del sistema nervioso en desarrollo, además de su participación en la función sináptica de las células neuronales humanas (Chen & Wang, 2020; McGowan y col., 2018). Hasta la fecha, las enfermedades humanas relacionadas con mayor frecuencia con alteraciones en la abundancia de los principales miRNAs codificados por HSA21 son trastornos neurológicos como EA, esclerosis múltiple, estado epiléptico y astrogliosis y cáncer de diferentes tipos (Zhao y col., 2017).

Estos hallazgos, sugieren una función importante en la regulación del neurodesarrollo humano y plantean participación para comprender la compleja etiología molecular de sus alteraciones, como en la Ts21, donde la dosis del gen let-7c aumenta, por lo que es relevante una mayor investigación de sus posibles relaciones con diferentes indicadores de salud (McGowan y col., 2018).

Por otra parte, let-7c circulantes se han asociado significativamente con variaciones en el perfil lipídico y la resistencia a la insulina (Giardina y col., 2019) . Además, la relación positiva observada entre la variabilidad a nivel de circulación de let-7c y los cambios en el colesterol total, el C-HDL y los triglicéridos podría contribuir a respaldar la función beneficiosa de las dietas de bajo índice glucémico en el perfil de

lípidos y el riesgo cardiovascular, ya que let-7c podría mejorar el perfil lipídico a través de la inhibición de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA) (Giardina y col., 2019).

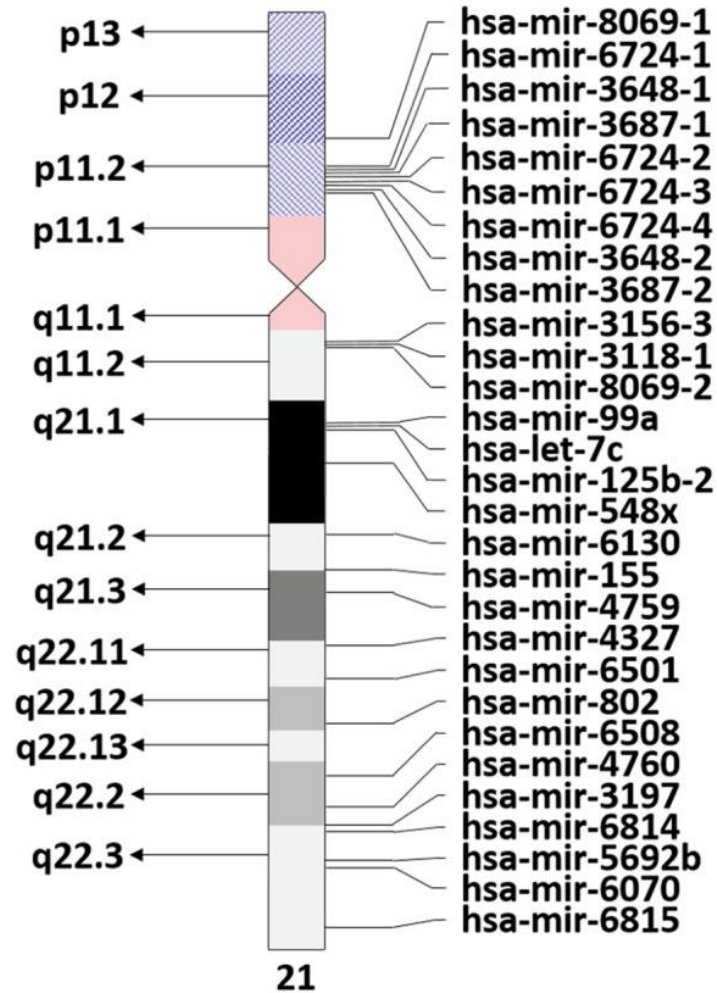


Figura 4. Loci de miRNAs presentes en el cromosoma 21.

Se ha detectado la presencia de 29 miRNAs de Homo sapiens en el cromosoma 21 Brás y col. (2018).

A pesar de la asociación de let-7c con dislipidemias y trastornos neurocognitivos, el producto del análisis *in silico* del miRNA let-7c-5p mostró que los 990 genes que regula están distribuidos en 20 procesos biológicos (Figura 5), con una mayor significancia en la vía de señalización AGE/RAGE de complicaciones diabéticas, de los cuales 18 genes están asociados con esta vía (Pérez-Villarreal y col., 2022). Por lo que, las personas con SD podrían tener mayor producción de AGE/RAGE para el desarrollo de complicaciones como diabetes (Kanehisa, 2019).

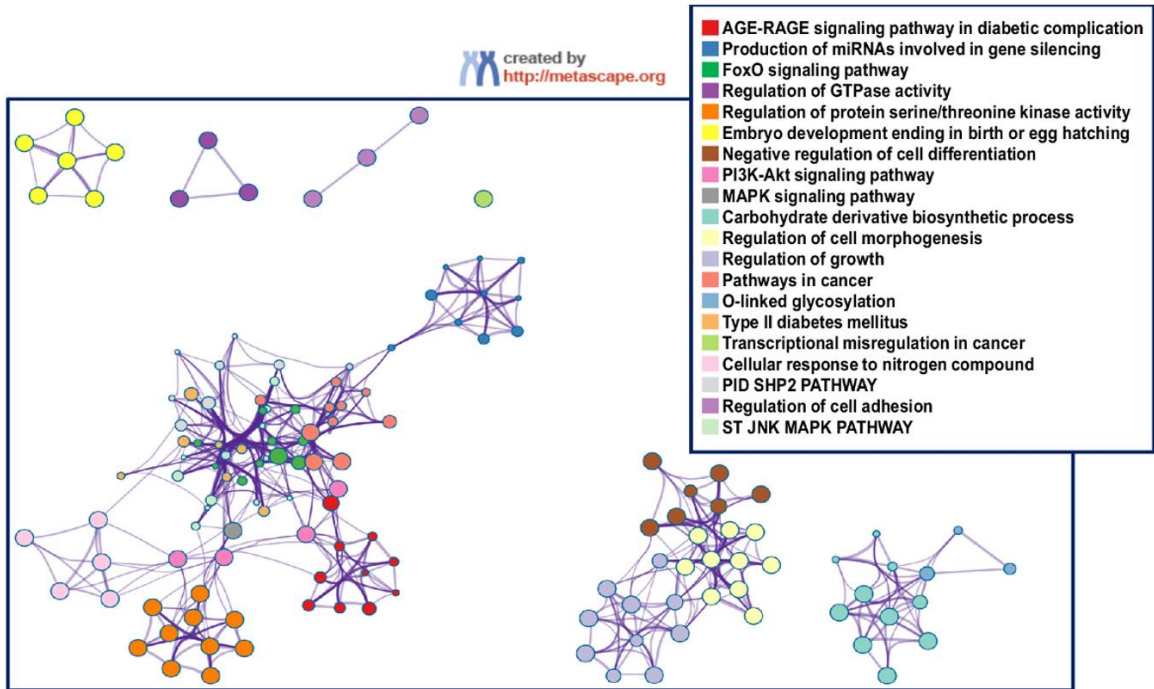


Figura 5. Redes de grupos de ontologías enriquecidas para objetivos regulados por miRNA let-7c.

(Pérez-Villarreal y col., 2022).

4.3. Productos finales de glicación avanzada (AGEs)

Los AGEs son un conjunto de moléculas heterogéneas y oxidativas con capacidad patogénica, los cuales pueden obtenerse de forma endógena y exógena a través de la alimentación (Kim, 2023; Salazar y col., 2021). La generación de estos compuestos comienza con rutas metabólicas comunes que ocurren durante el almacenamiento de productos derivados de alimentos en el organismo debido a reacciones no enzimáticas (reacción de Maillard), que ocurren a diferentes velocidades según la temperatura, el valor de pH y la disponibilidad de sustratos (Khalid y col., 2022; Litwinowicz y col., 2021; Salazar y col., 2021; Schröter & Höhn, 2018).

La formación endógena de AGEs por la reacción de Maillard se completa a través de tres etapas (Figura 6); la primera conduce a la generación de productos inestables, conocidos como bases de Schiff, resultado de la condensación que emergen del enlace covalente establecido entre el grupo carbonilo del azúcar reductor (u otros compuestos carbonilo) y un grupo amino libre de una proteína (arginina libre, lisina, cisteína, histidina y triptófano), péptidos, lípidos o ácidos nucleicos (Salazar y col., 2021; Vistoli y col., 2013). Esta etapa tiene lugar en un lapso de horas posteriores al aumento de la glucemia posprandial y se caracteriza por ser una reacción reversible, ya que puede restablecerse si los niveles de glucemia disminuyen (Salazar y col., 2021).

En la segunda etapa, las bases de Schiff sufren un reordenamiento molecular generando una cetoamina estable llamadas producto de Amadori (Perrone y col., 2020; Salazar y col., 2021). El producto de Amadori más reconocido es la HbA1c, ensamblada a través de la unión de un residuo de valina de una de las cadenas β de

esta hemoproteína con glucosa plasmática (Salazar y col., 2021). Finalmente, en la tercera etapa los productos de Amadori se acumulan en el organismo, pasando por reacciones irreversibles de reducción-oxidación, deshidratación o polimerización para finalmente asociarse con proteínas secundarias a través de enlaces covalentes, alterando sus estructuras terciarias y cuaternarias y formando una variedad de AGEs (Litwinowicz y col., 2021; Salazar y col., 2021). Se han identificados una gran variedad y pueden clasificarse en AGEs no fluorescentes [carboximetil-lisina (CML), carboxietil-lisina (CEL) y pirralina] y AGEs fluorescentes [pentosidina y dimero de metilglioxal-lisina (MOLD)] (Perrone y col., 2020; Shen y col., 2020).

Los AGEs fluorescentes representan una gran parte de AGEs lo que los hace un buen objetivo para la medición de AGEs totales (Zgutka y col., 2023). Químicamente y biológicamente, estos compuestos pueden combinarse con iones metálicos como Cu^{2+} o Fe^{2+} para aportar sitios catalíticos para la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y reactivos intermediarios de nitrógeno (RNI) (Shen y col., 2020). En condiciones fisiológicas, la formación de AGEs es parte de metabolismo normal y el proceso de glicación es moderado, ocurriendo en semanas o años; sin embargo, puede acelerarse notablemente en condiciones patológicas como hiperglucemia, estrés oxidativo y aumento de temperatura, y el tiempo necesario puede reducirse a horas (Khalid y col., 2022; Salazar y col., 2021; Uribarri y col., 2010).

Cuando la eliminación de AGEs es ineficiente, se acumulan en los tejidos y órganos provocando daños o alterando directamente la estructura y función de las proteínas; a su vez, los niveles elevados de AGEs conducen a disfunción proteica, disminución de la fidelidad genética, entrecruzamiento de proteínas y señalización

celular inusual que puede conducir a una mayor activación de las vías de respuesta al estrés oxidativo e inflamación (Nowotny y col., 2015; Turner, 2017). De esta manera, los AGEs contribuyen al desarrollo y las complicaciones asociadas con la mayoría de las enfermedades crónicas incluidas la diabetes, ECV, la artritis, enfermedad de las arterias coronarias y los trastornos neurodegenerativos, por mencionar algunos (Kosmopoulos y col., 2019; Turner, 2017). Además, los estados patológicos como la dislipidemia, la hipertensión, la hiperglucemia, el estrés oxidativo y la formación de radicales libres son componentes críticos de múltiples enfermedades que desempeñan un papel fundamental en el aumento de la acumulación de AGEs (Gill y col., 2019; Kosmopoulos y col., 2019; Turner, 2017).

Por otra parte, los AGEs exógenos están presentes de forma natural en los alimentos crudos de origen animal, sin embargo, la exposición del alimento a altas temperaturas de cocción, la duración del tiempo de cocción y la baja humedad, son factores que se relacionan con la formación de estas moléculas (Goldberg y col., 2004; Uribarri y col., 2010). Los AGEs exógenos incluyen alimentos, bebidas y otros alimentos procesados, además, este tipo de AGEs contribuyen más al conjunto de AGEs que los endógenos (Gill y col., 2019). A diferencia de los AGEs endógenos, los AGEs exógenos o dietéticos se forman en un grado mucho mayor, sin embargo, su riesgo potencial también depende de la absorción, distribución, metabolismo y eliminación (Nowotny y col., 2018).

Hasta cierto punto, la acumulación de AGEs está estrechamente relacionada con el envejecimiento y se ha demostrado que existe una acumulación de AGEs relacionada con la edad en el cartílago humano, el líquido pericárdico y el colágeno de

la piel, siendo esta última un indicador de DM1 junto con el engrosamiento de la carótida (Gill y col., 2019; Schröter & Höhn, 2018). Los altos niveles de AGEs circulantes y su acumulación en tejidos promueven la apoptosis, la calcificación, la hiperpermeabilidad y se asocia con la patogenia de varias enfermedades inflamatorias crónicas y relacionadas con la edad, como las ECV, EA y los accidentes cerebrovasculares, así como el deterioro general de la salud asociado con la vejez (Matsumoto y col., 2021; Schröter & Höhn, 2018).

Algunos AGEs séricos se han asociado en personas con DM2 y enfermedad renal diabética (ERD) con lesiones renales específicas de la ERD y la pérdida de función renal, sugiriéndolos como biomarcadores de interés para la ERC progresiva (Saulnier y col., 2016). Adicionalmente, los AGEs se han observado significativamente aumentados en pacientes con DM2 con complicaciones vasculares respecto a los que no tienen DM2 (Guerin-Dubourg y col., 2017), en el tejido adiposo en pacientes con obesidad y DM (Strieder-Barboza y col., 2019), y pacientes con DM2 con diagnóstico previo, que aquellos recién diagnosticados (de la Cruz-Ares y col., 2020). Además, se sugieren como un indicador putativo para la predicción de eventos vasculares en pacientes con DM (Guerin-Dubourg y col., 2017) y en pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD) (Świdarska y col., 2019).

Se ha informado que las isoflavonas, poderosos antioxidantes naturales, ejercen efectos en la inhibición de AGEs mediante tres mecanismos: 1) prevención de la formación de compuestos azúcar reductor - proteína; 2) prevención de la formación de grupos carbonilo, es decir, inhibición de oxidación de azúcares, aminoácidos y lípidos; y 3) inhibición de la conversión de bases de Schiff en grupos carbonilo (Silvan y col., 2014; Yoshikata y col., 2021). Consistentemente, el hexafosfato de mioinositol (IP6),

un compuesto natural presente en las semillas como una sal de calcio y magnesio, redujo significativamente las concentraciones de AGEs circulantes en pacientes con DM2, en una intervención de 3 meses, por lo que su efecto se puede atribuir debido a una reducción general de la glicación de proteínas (Sanchis y col., 2018).

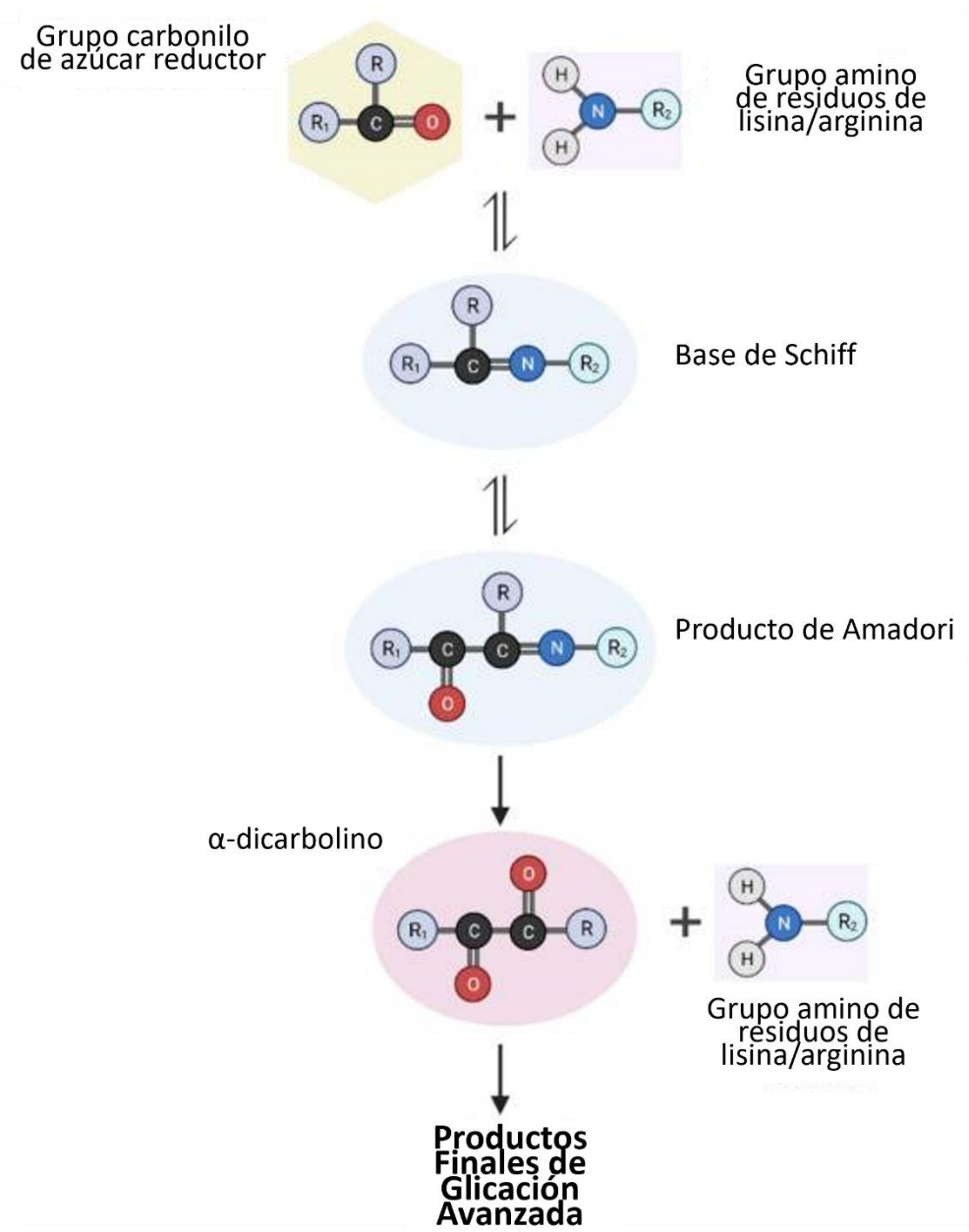


Figura 6. Formación endógena de productos finales de glicación avanzada.
 Modificada de Snelson y col. (2022).

4.4. Receptor de los productos finales de glicación avanzada (RAGE)

Los AGEs se unen a su receptor (RAGE), el cual se encuentra anclado en la superficie celular, activando múltiples vías de señalización intracelular (Snelson y col., 2022; Twarda-Clapa y col., 2022). Estos receptores son proteínas transmembrana de 404 aminoácidos (aa) con una masa de 45 a 55 KDa, codificadas por el gen RAGE humano ubicado en el cromosoma 6 (Hudson y col., 2008; Khalid y col., 2022; Twarda-Clapa y col., 2022). Pertenecen a la superfamilia de receptores de superficie celular de inmunoglobulinas, con reconocimiento de patrones de múltiples ligandos que abarcan AGEs endógenos y derivados de alimentos, DNA, RNA, A β , el grupo de alta movilidad B1 (HMGB1), la integrina leucocitaria Mac-1, calgranulinas S100, fibrillas de amiloide y puede reconocer estructuras tridimensionales en lugar de una secuencia de aminoácidos (Khalid y col., 2022; Perrone y col., 2020; Snelson y col., 2022; Twarda-Clapa y col., 2022).

El RAGE, también denominado RAGE de longitud completa unido a la membrana, está compuesto de una región extracelular (aa 1-317), un solo dominio hidrofóbico transmembrana (aa 343-363) y una cola citoplasmática (aa 364-404) (Figura 7) (Chuah y col., 2013; Díaz C. & Luna P., 2016; Hudson y col., 2008). La primera región consta de dos dominios de inmunoglobulina de tipo constante (C1: aa 124-221; C2: aa 227-317) y uno de tipo variable (aa 23-116), este último es considerado como el principal sitio de interacción con los ligandos, por lo que su eliminación da como resultado la isoforma N-truncada (Díaz C. & Luna P., 2016; Hudson y col., 2008; Snelson y col., 2022). Otras dos isoformas del receptor que existen en plasma son los receptores solubles y corresponden a la región extracelular

del RAGE, caracterizados por el truncamiento C-terminal y carecer de los dominios transmembrana e intracelular (Chuah y col., 2013).

RAGE soluble circulante (sRAGE) puede resultar mediante dos mecanismos principales; truncado en C, se forma por escisión proteolítica de RAGE (cRAGE) de la superficie celular por la metaloproteinasa de matriz-9 (MMP9) y metaloproteinasa A-10 (ADAM10), y otra isoforma, se origina mediante corte y empalme alternativo del RNAm de RAGE en el exón 9 conocido como RAGE secretado endógenamente (esRAGE) y representa menos del 25% del sRAGE total (Chuah y col., 2013; Díaz C. & Luna P., 2016; Erusalimsky, 2021; Stinghen y col., 2016). Por lo anterior, sRAGE se libera al espacio extracelular y actúa como señuelo para AGEs y entre otros ligandos, modulando las interacciones de la señalización a través de RAGE (Chuah y col., 2013; Díaz C. & Luna P., 2016; Snelson y col., 2022; Stinghen y col., 2016). Con funciones cruciales en la respuesta inflamatoria crónica y la disfunción inmunitaria, RAGE se expresa en una gran diversidad de células, como células del endotelio, microglía, macrófagos, astrocitos, monocitos y del músculo liso, y en tejidos como los vasos sanguíneos, los pulmones, el corazón, el endotelio, el tejido neural y músculo esquelético (Perrone y col., 2020; Ruiz y col., 2020; Snelson y col., 2022).

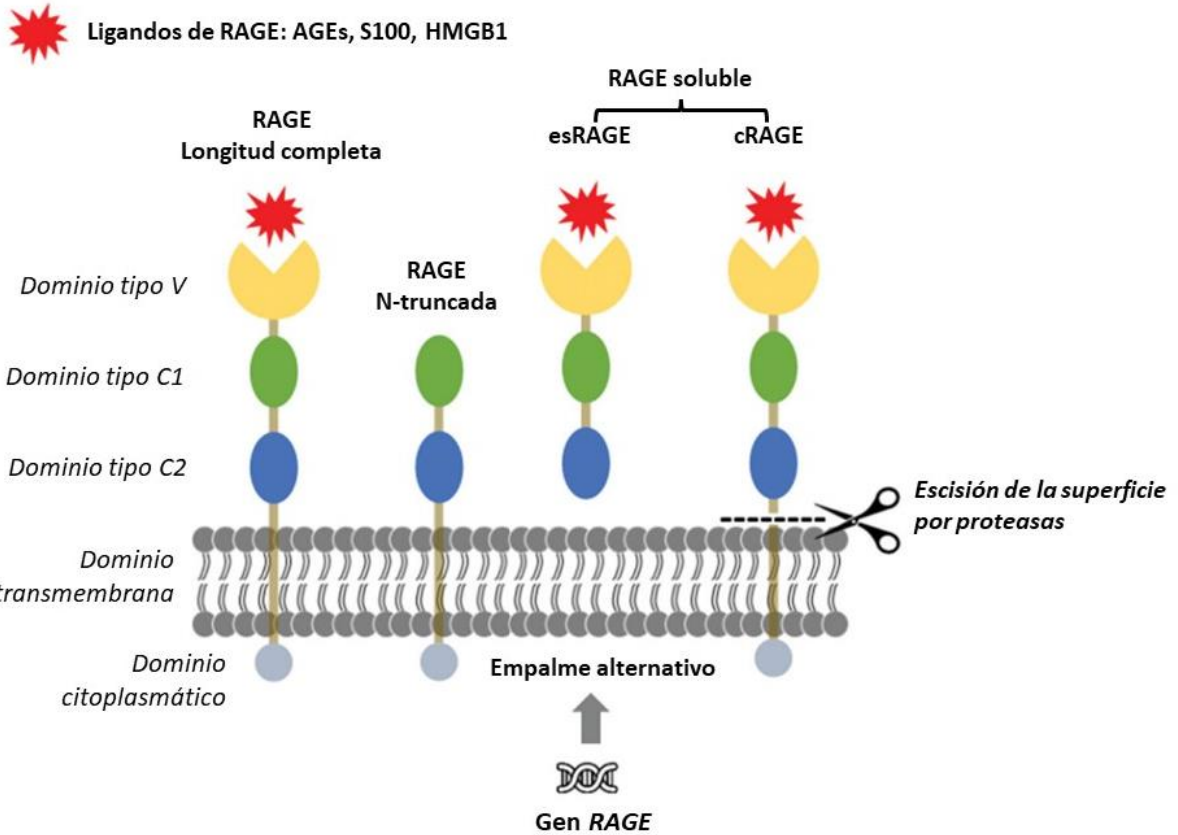


Figura 7. Estructura de las diferentes formas del receptor de los productos finales de la glicación avanzada (RAGE).

esRAGE: RAGE secretado endógenamente; cRAGE: RAGE escindido proteolíticamente; C: constante; V: variable. Modificada de Steenbeke y col. (2021).

RAGE participa en la homeostasis y reparación de tejidos después de una lesión aguda, por lo que, se expresa de forma constitutiva según el tipo de célula y etapa de desarrollo (Juraneck y col., 2022; Sorci y col., 2013). En condiciones fisiológicas durante la vida adulta se expresan en niveles basales, sin embargo, en condiciones patológicas donde se acumulan sus ligandos, como diabetes mellitus (DM), aterosclerosis, ECV, EA, enfermedades hepáticas, cáncer y envejecimiento natural, la expresión de RAGE aumenta, por lo que se ha asociado a ser un receptor que media los cambios celulares, las vías inflamatorias y, potencialmente, la progresión de la enfermedad (Juraneck y col., 2022; Riuzzi y col., 2018; Sorci y col., 2013).

La vía de señalización AGE/RAGE induce la activación de múltiples vías de señalización intracelular, que involucran la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa) promoviendo la formación de ROS (Figura 8) (Perrone y col., 2020). Además, estimula la vía de las quinasas 1 y 2 reguladas por señales extracelulares (ERK), la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) fosfatidilinositol-3 quinasa (PI3K) y la vía del transductor de señal de Janus quinasa y activador de la transcripción (JAK/STAT), las últimas dos participan en la apoptosis y la proliferación celular, respectivamente (Khalid y col., 2022; Perrone y col., 2020; Shen y col., 2020; Snelson y col., 2022). La activación de las diversas vías mediadas por RAGE da como resultado la activación de NF- κ B, quien a su vez induce la expresión de citocinas proinflamatorias como interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), TNF- α y una variedad de genes relacionados con la aterosclerosis, incluidos la molécula de adhesión de células vasculares-1 (VCAM-1), factor tisular, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y de RAGE (Erusalimsky, 2021; Khalid y col., 2022;

Perrone y col., 2020; Shen y col., 2020; Snelson y col., 2022). La activación de este último da lugar a un circuito de retroalimentación positiva actuando como un factor de propagación y perpetuación del estado inflamatorio (Khalid y col., 2022).

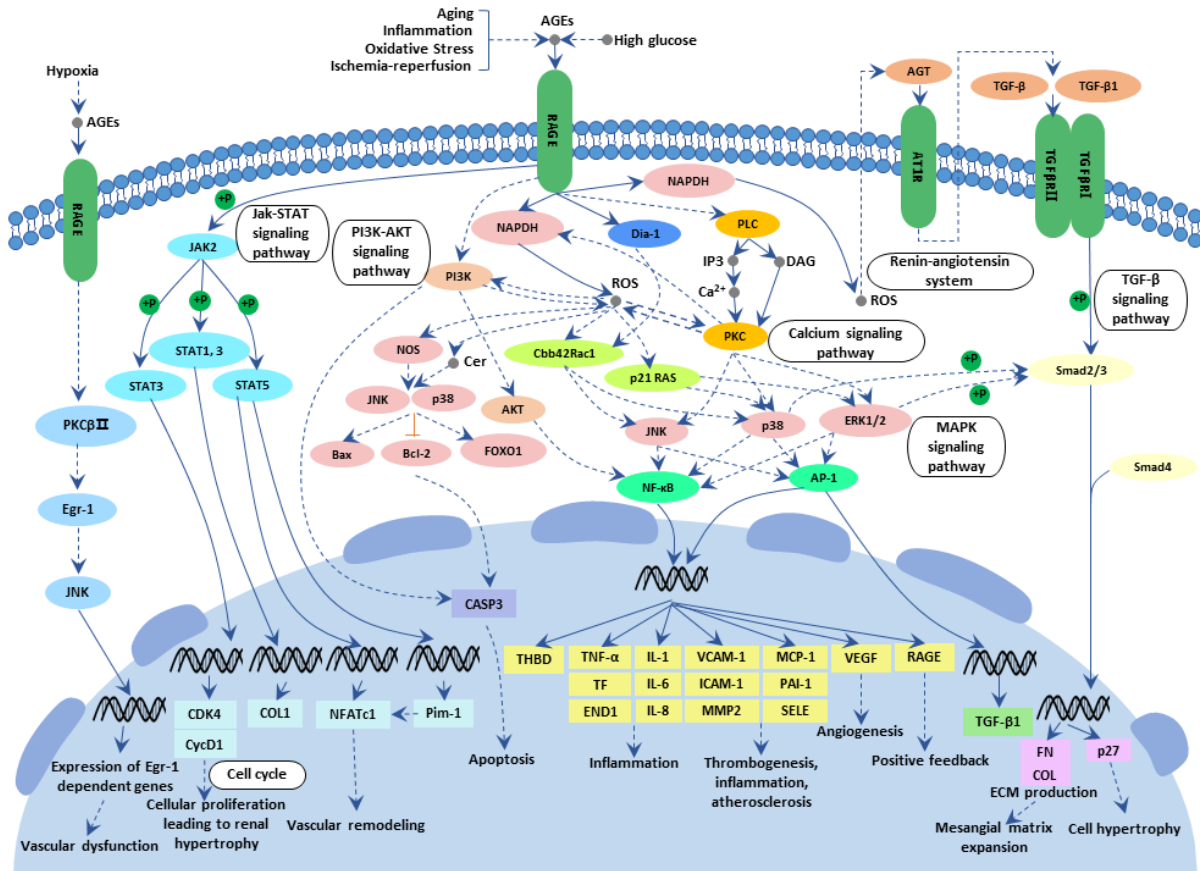


Figura 8. Vía de referencia - Vía de señalización AGEs/RAGE en complicaciones diabéticas.

La vía de señalización de AGE/RAGE induce la activación de múltiples vías de señales intracelulares que implica a la NADPH oxidasa, la proteína quinasa C y las MAPK, lo que resulta en la activación de NF-κB. NF-κB induce la expresión de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF-α y una variedad de genes relacionados con la aterosclerosis, incluidos VCAM-1, factor tisular, VEGF y RAGE. Además, las vías mediadas por JAK-STAT y dependiente de PI3K-Akt se inducen a través de RAGE, las cuales participan en la proliferación celular y la apoptosis, respectivamente. AGEs, Productos finales de glicación avanzada; RAGE, Receptor de los productos finales de glicación avanzada; NADPH, Nicotinamida-adenina dinucleotido fosfato; NF-κB, factor nuclear kappa B (CUSABIO, 2023).

4.4.1. Receptor soluble de los productos finales de glicación avanzada (sRAGE)

Las isoformas solubles de RAGE se encuentran circulantes y tienen la capacidad de regular por inhibición competitiva la actividad de RAGE inducida por sus ligandos proinflamatorios, sin embargo, las diferencias funcionales de s cRAGE y esRAGE aún no se han demostrado (Jensen y col., 2015). Debido que este receptor soluble ha sido propuesto como biomarcador de enfermedades inflamatorias crónicas, sRAGE puede necesitar más de una medición para predecir un estado patológico, por lo que mediciones a lo largo del tiempo podría predecir el desarrollo de una enfermedad (Maillard-Lefebvre y col., 2009; Sparvero y col., 2009).

El sRAGE se ha relacionado con la mortalidad por todas las causas (Dozio y col., 2020), adicionalmente, de manera directa con un mayor riesgo de mortalidad en la enfermedad renal terminal, así mismo, en pacientes con remodelación cardíaca activar las elevaciones de sRAGE pueden tener importancia pronóstica (Dozio y col., 2018). Además de ser moléculas fuertemente relacionadas a la enfermedad renal crónica (Molinari y col., 2021) y menor tasa de filtración glomerular (Isoyama y col., 2015; Kalousová y col., 2007; Semba y col., 2009), se ha relacionado con variantes genéticas del gen RAGE e inflamación (Loomis y col., 2017). Por otra parte, sRAGE se asocia con fiebre aftosa y rigidez arterial (Rodríguez-Mortera y col., 2019).

En ese mismo contexto, las concentraciones bajas de sRAGE se ha relacionado con un incremento en el riesgo de mortalidad por cualquier causa en pacientes receptores de trasplante renal (Gross y col., 2007), en hemodiálisis (Nakashima y col., 2010), con diabetes mellitus tipo 1 (Thomas y col., 2011) o con ERC en estadio 5 (Isoyama y col., 2015).

Recientemente, en un metaanálisis realizado por Pratte y col. (2021), encontraron que un nivel bajo de sRAGE sérico se asocia con una obstrucción más grave del flujo de aire y enfisema en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, así como un mayor grosor de la íntima media en pacientes con DMT2 (Wang y col., 2021). Además, Vega-Cárdenas y col., sugieren que sRAGE desempeña un papel fundamental en la reducción del riesgo cardiometabólico, favoreciendo el uso de biomarcadores específicos Vega-Cárdenas y col. (2023).

4.5. Antecedentes

4.5.1. Let-7c y síndrome de Down

Diversos estudios han evaluado la expresión de let-7c en tejidos con TS21. La expresión relativa de miRNAs codificados en el HSA21 sugiere que pueden afectar la función mitocondrial en los corazones de fetos con SD (Izzo y col., 2017). Dicho estudio, encontró que let-7c estaba regulado positivamente en corazones trisómicos con y sin cardiopatía en comparación con los euploides entre las 18 y 22 semanas de gestación, sugiriendo la elevada expresión de este miRNA en el corazón de fetos con SD como una probable consecuencia de la dosis génica, además, la identificación y validación de uno de los objetivos predichos por el análisis bioinformático implicados en la función mitocondrial se mostró regulado negativamente en los corazones fetales con SD (Izzo y col., 2017).

La expresión de let-7c también ha sido analizada en cerebros, observando un aumento significativo del 186.4% en los pacientes con SD en comparación con los tejidos sanos y, de manera consistente, en un modelo de ratón con EA la expresión de

let-7c cerebral aumentó alrededor de 15 veces más que en ratones de tipo silvestre (Liu y col., 2022). Adicionalmente, este grupo de trabajo documentó por primera vez que let-7c induce la expresión de la enzima 2 que escinde el sitio β de la APP (BACE2) e inhibe la producción de A β en SD y compensa otros factores adversos en el progreso patológico de la EA, lo que proporciona un objetivo potencial para su tratamiento (Liu y col., 2022).

Recientemente en nuestro grupo de trabajo, Pérez-Villarreal y col. (2022), analizaron el perfil de expresión de miRNA let-7c-5p sérico en población con SD de 8 a 52 años y encontraron una sobreexpresión 2.2 veces mayor en el grupo SD en comparación con la población euploide (Pérez-Villarreal y col., 2022). Adicionalmente, en el análisis por subgrupos según la edad, let-7c se sobreexpresó 2.3 y 1.8 veces más, en el grupo ≤ 20 años y ≥ 21 años, respectivamente (Pérez-Villarreal y col., 2022). Además, los datos sugieren que la desregulación de let-7c se relaciona con la presencia de dislipidemia, debido a que en todos los casos se observó una mayor expresión del miRNA (2.9 veces – C-HDL bajo; 1.6 veces – TG alto; 2.0 veces – colesterol alto; 1.8 veces – C-LDL alto), lo cual podría desempeñar un papel en la homeostasis de las moléculas relacionadas con la función cognitiva y el desarrollo temprano de la demencia por EA (Pérez-Villarreal y col., 2022).

4.5.2. AGEs y síndrome de Down

Se ha observado que los AGEs participan en el desarrollo y progreso de enfermedades como diabetes, EA, aterosclerosis y algunos tipos de cáncer, las cuales son frecuentes en las personas con SD (Zgutka y col., 2023). Por otra parte, el

estrés oxidativo inusual en los individuos con SD contribuye en la formación acelerada de AGEs, resultando en una actividad motora reducida y respuesta inmune disminuida, así como un proceso de envejecimiento acelerado (Campos y col., 2011a). Este daño parece comenzar antes del nacimiento, ya que se encontraron concentraciones significativamente elevadas de pirralina y pentosidina en las cortezas cerebrales de fetos con SD, respecto a los euploides en 2.9 y 1.5 veces, respectivamente (Odetti y col., 1998). Este grupo encontró concentraciones significativamente elevadas de pirralina y pentosidina en las cortezas cerebrales de fetos con SD, respecto a los euploides en 2.9 y 1.5 veces, respectivamente (Odetti y col., 1998).

Años más tarde, se evaluaron los niveles plasmáticos de glioxal y metilglioxal (MG), ambos precursores de los AGEs, en pacientes con SD y un grupo CTRL de 2 meses a 57 años (Pallardó y col., 2006). El glioxal no mostró diferencias de manera global (CTRL: 2.3 ± 0.4 ; SD: 2.5 ± 0.7), sin embargo, los niveles fueron significativamente mayores en el subgrupo < 15 años con SD respecto al grupo euploide (CTRL: 2.2 ± 0.3 ; SD: 3.1 ± 0.7 ; $p=0.003$). Por el contrario, MG fue significativamente mayor en la población sana de manera global (CTRL: 425 ± 95 ; SD: 321 ± 134 ; $p=0.004$) y en el subgrupo ≥ 15 años en contraste con SD (CTRL: 452 ± 109 ; SD: 315 ± 121 ; $p=0.008$) (Pallardó y col., 2006).

De acuerdo con lo estudiado por Campos y col., el incremento del estrés oxidativo en niños con SD no puede ser explicado por niveles urinarios de AGEs, debido a que, después de evaluar las concentraciones de AGEs fluorescentes urinarios no se observaron diferencias de manera global (CTRL: 196 ± 61 ; SD: 249 ± 131 ; $p=0.244$) sin embargo, se observó un aumento significativo en el subgrupo < 10 años, siendo

mayor en SD en comparación con un grupo control Campos y col. (2011b). Además, las concentraciones de AGEs se relacionaron negativamente con la edad, un comportamiento contrastante a lo esperado (Campos y col., 2011b). Cabe mencionar que los resultados estaban relativizados con los niveles de creatinina en orina expresado en UAF/mg Cr, lo que podría influir en los valores finales.

En este mismo contexto, en adolescentes y adultos con SD de 15 a 59 años los niveles de AGEs fueron levemente mayores aunque no se alcanzó la significancia (CTRL: 134 ± 47 ; SD: 150 ± 53 ; $p=0.063$), mientras que en el subgrupo entre 15 y 19 años con SD, las concentraciones de AGEs fluorescentes en orina se observaron significativamente elevadas respecto a un grupo control (CTRL: 118 ± 33 ; SD: 143 ± 38 ; $p=0.034$) (Campos y col., 2011a).

Recientemente, buscando un posible biomarcador de detección prenatal de T21, evaluaron las concentraciones de AGEs, entre otros marcadores de estrés oxidativo, en plasma y líquido amniótico, entre 15 y 18 semanas de gestación, y observaron valores significativamente más altos de AGEs en los grupos euploides tanto en plasma [CTRL; $12.96 (4.96 - 26.03)$; SD; $9.16 (4.52 - 13.01)$; $p<0.001$] como en líquido amniótico [CTRL; $8.27 (3.06 - 11.55)$; SD; $3.00 (1.67 - 4.89)$; $p<0.0001$]. Sin embargo, fueron más altas en plasma que en líquido amniótico ($p<0.0001$) (Buczyńska y col., 2021). A pesar de estos importantes hallazgos, se necesita hacer más investigación del papel que juegan estas moléculas en la población con SD.

V. JUSTIFICACIÓN

Debido a que las personas con SD tienen un mayor riesgo de enfermedades crónico-degenerativas como ECV, DMT2, dislipidemia y EA, es necesario comprenderlas desde su nivel molecular hasta sus características clínicas para mejorar el abordaje preventivo y terapéutico. Los miRNAs desempeñan funciones en etapas patológicas tempranas y se detectan fácilmente. En este sentido, se sugiere que let-7c podría contribuir para comprender la compleja etiología molecular de los trastornos del neurodesarrollo y dislipidemias. Así mismo, let-7c actúa sobre alrededor de 18 genes asociados en la vía de señalización AGE/RAGE, de los que no se ha identificado su efecto como consecuencia de la dosis génica en el SD. Dado que la formación acelerada de AGEs está involucrada en procesos patológicos frecuentes en SD, es relevante el estudio sRAGE ya que representa un inhibidor competitivo natural de eventos mediados por RAGE. Con ello se proporcionaría un nuevo biomarcador para el seguimiento de estas enfermedades lo que podría ayudar a evaluar la gravedad de éstas, pero también la respuesta a la intervención terapéutica.

VI. HIPÓTESIS

Existe una correlación negativa significativamente mayor entre los niveles de expresión de Let-7c y las concentraciones de AGEs y sRAGE en individuos con síndrome de Down, respecto a un grupo control eugénico.

VII. OBJETIVOS

7.1. Objetivo General

Determinar la expresión de Let-7c y su relación con AGEs/sRAGE en personas con síndrome de Down.

7.2. Objetivos Específicos

1. Caracterizar a la población de estudio de acuerdo con sus indicadores antropométricos, clínicos, perfil lipídico y química sanguínea.
2. Establecer las diferencias de expresión de miRNA Let-7c-5p entre personas con síndrome de Down y euploides.
3. Caracterizar las concentraciones de AGEs y sRAGE en síndrome de Down en comparación con una población euploide.
4. Determinar las correlaciones entre las variables antropométricas, bioquímicas, estado de salud y las variables de la vía de Let-7c/AGEs/sRAGE, según las condiciones síndrome de Down y euploidía.

VIII. MATERIALES Y MÉTODOS

8.1. Diseño experimental

8.1.1. Tipo de estudio

Estudio de enfoque cuantitativo, de tipo transversal, de alcance descriptivo y relacional, con un muestreo no probabilístico.

8.1.2. Población de estudio

Para fines de este proyecto se reclutaron por invitación abierta difundida en redes sociales individuos de ambos sexos, de 3 a 18 años, con diagnóstico de SD, así como personas euploides (sin SD). Los participantes se dividieron en dos grupos, a) SD y b) controles. Las muestras biológicas y datos clínicos de cada participante se tomaron posterior a la firma del consentimiento informado (Anexo 1), donde se respetaron los principios bioéticos, de acuerdo con los lineamientos de la declaración de Helsinki. El proyecto se encuentra aprobado por el Comité de Ética en Investigación (CEI) de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Sinaloa. Este estudio corresponde a una investigación con riesgo mínimo acorde al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, Capítulo I, Artículo 17.

8.1.3. Criterios de selección

Para conformar los grupos de estudio, se consideraron los siguientes criterios al momento seleccionar la muestra.

8.1.3.1. Criterios de inclusión

Grupo SD: Pacientes con diagnóstico citogenético de síndrome de Down, de ambos sexos, de 3 a 18 años, con carta de consentimiento firmada por padre o tutor y carta de asentimiento.

Grupo control: Individuos euploides, de ambos sexos, de 3 a 18 años, con carta de consentimiento firmada por padre o tutor y carta de asentimiento.

8.1.3.2. Criterios de eliminación

Se eliminaron pacientes con presencia de leucemia y datos o muestra sanguínea faltante para su análisis bioquímico y molecular adecuado.

8.2. Materiales y métodos

Se procedió a realizar las siguientes técnicas experimentales estandarizadas, con base en trabajos experimentales anteriores, adecuando la metodología al actual protocolo de investigación.

8.2.1. Evaluación antropométrica

La evaluación antropométrica se llevó a cabo siguiendo los procedimientos estandarizados por la sociedad internacional para el avance de la cineantropometría (ISAK). La estatura de los participantes se midió en un estadímetro (SECA 213), y para el peso corporal y porcentaje de grasa se utilizó una báscula digital (Tanita BF-689). En ambas mediciones estaban descalzos y con ropa ligera.

Una vez obtenidos estos datos se calculó el índice de masa corporal (IMC) y se clasificó utilizando los percentiles de IMC/Edad bajo los criterios de las tablas de crecimiento del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) para niños y adolescentes (desde los 2 hasta los 19 años) para población eugénica y las tablas de IMC/Edad del Instituto Nacional de Pediatría (INP) para la población con SD, de acuerdo con los puntos de corte señalados en el Cuadro 1.

8.2.2. Toma de muestra sanguínea

La toma de sangre periférica se realizó mediante punción venosa en ayuno de 10-12 horas en tubos sin aditivos, con gel SST y tubos con EDTA, para su posterior centrifugado a 3,000 rpm por 10 minutos. El suero y plasma se colocó en microtubos de 1.5 mL para su almacenamiento a -80°C hasta su uso.

A partir del plasma obtenido se realizó extracción de RNA para el análisis molecular de miRNAs. Mientras que a partir del suero obtenido se realizó la cuantificación de AGEs/sRAGE por el método de espectrofotometría de fluorescencia y ELISA, respectivamente. Dichos análisis se realizaron en el Centro de Investigación

Aplicada a la Salud Pública. La cuantificación del perfil bioquímico (perfil lipídico y química sanguínea) se realizó en el laboratorio de análisis clínicos del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud (CIDOCS) en el Hospital Civil de Culiacán.

Cuadro 1. Puntos de corte para la clasificación de los percentiles de IMC para la población control y con síndrome de Down

Categoría	Grupo control¹	Grupo con síndrome de Down²
Bajo peso	< percentil 5	< percentil 5
Normopeso	Percentil 5 hasta el percentil 85	Percentil 5 hasta el percentil 85
Sobrepeso	Percentil 85 hasta por debajo del percentil 95	Percentil 90 hasta por debajo del percentil 95
Obesidad	≥ percentil 95	≥ percentil 95

¹Puntos de corte establecidos por el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades, ²Puntos de corte establecidos por el Instituto Nacional de Pediatría

8.2.3. Purificación de miRNAs totales

La purificación de miRNAs totales se llevó a cabo siguiendo el método de extracción fenólica con TRIzol (Reagent Invitrogen Life Technologies) a partir de 200 µL de plasma de cada individuo. Este método se basa en la extracción y precipitación del RNA total con cloroformo y etanol respectivamente a partir de la fase acuosa (Anexo 2). Finalmente, la

pastilla de RNA total se disolvió en 8 μ L de agua libre de RNAsas. Una vez realizados estos pasos, el RNA se almacenó a -80°C , hasta su uso.

8.2.4. Retrotranscripción (RT), síntesis de cDNA

Una vez obtenidos y purificados los miRNAs totales, se procedió a realizar la síntesis del cDNA utilizando el kit miRCURY™ LNA™ miR RT (QIAGEN Cat. No. 339340). Los miRCURY RT se basan en la poliadenilación por la poli(A) polimerasa en el extremo 3' del miRNA, creando una cola de poliadenina [poli(A)]. La cola poli(A) hace posible que los cebadores oligo-dT transcriban inversamente el miRNA en cDNA. Los cebadores también incluyen un ancla degenerada 3' y una etiqueta universal 5' que permite la amplificación del miRNA en la reacción de qPCR (Figura 9).

La reacción de RT se realizó en un volumen de 10 μ l, utilizando 7 μ l de RNA purificado, 1 μ l de 5X miRCURY RT Reaction Buffer, 0.5 μ l de 10x miRCURY RT Enzyme Mix y 1.5 μ l de H₂O RNase Free, siguiendo las instrucciones del fabricante. Finalmente, esta reacción se incubó en un termociclador (Applied Biosystems) bajo las siguientes condiciones: transcripción inversa, 45°C durante 60 minutos; inactivación de retro-transcriptasa, 95°C por 5 minutos; posterior almacenamiento a 4°C .

Step 1: First-strand synthesis (RT)



Step 2: Real-time PCR amplification

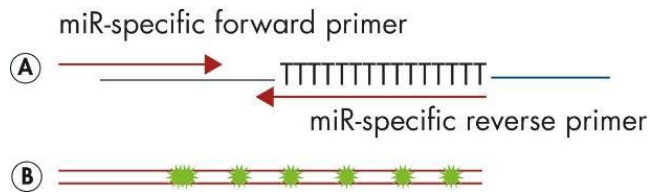


Figura 9. Esquema del sistema miRCURY™ LNA™ miR RT para la síntesis de cDNA.

Tomada de miRCURY® LNA® miRNA PCR Handbook, 2017.

8.2.5. Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (qPCR)

El miRNA específico se cuantificó por medio de qPCR, mediante el kit comercial miRCURY LNA SYBR Green PCR (QIAGEN, Hiden, Germany), siguiendo el diseño molecular del fabricante (Cat. No. 339345). Se utilizó un volumen final de 7 μ L donde se incluyeron los siguientes componentes: 3 μ l de cDNA, 3.5 μ l de 2X miRCURY SYBR Green Master Mix y 0.5 μ l de H₂O RNase Free. Para este estudio se utilizó el oligonucleótido sentido específico para miRNA let-7c-5p indicado en el cuadro 2 y el RNA pequeño nucleolar 48 (SNORD48) como control constitutivo.

Cuadro 2. Oligonucleótido de miRNA a estudiar (Let-7c-5p)

miRNA	Secuencia 5'-3'
Hsa-Let-7c	UGAGGUAGUAGGUUGUAUGGUU

La reacción de qPCR se realizó en un termociclador StepOne Plus de Applied Biosystems, incluyendo una curva de disociación (Melt Curve) para evaluar la especificidad del ensayo. Se utilizaron las siguientes condiciones indicadas en el cuadro 3, con cada una de las reacciones por duplicado.

Cuadro 3. Condiciones para qPCR

Paso 1	Paso 2 X 40 Ciclos			Melt Curve	
95°C	95°C	56°C	95°C	60°C	95°C
2 min	10 seg	1 min	15 seg	1 min	15 seg + 0.3°C

Para realizar la cuantificación relativa se siguió el método Pfaffl, el cual utiliza las eficiencias de la muestra de estudio y la muestra control (1). Dichas eficiencias se obtuvieron a partir de la fase exponencial de la fluorescencia mediante el software LinRegPCR, (Ruijter y cols., 2009).

$$ratio = \frac{(E^{target})^{\Delta CP_{target}(control-sample)}}{(E^{ref})^{\Delta CP_{ref}(control-sample)}} \quad (1)$$

Ecuación para la cuantificación relativa de la expresión del material genético en estudio. E_{target} , representa la eficiencia de la transcripción del gen en estudio por qPCR; E_{ref} , representa la eficiencia de la transcripción del gen de referencia por qPCR; ΔCP_{target} , es la diferencia de ciclos del control menos los ciclos de la muestra del gene en estudio; ΔCP_{ref} , es la diferencia de ciclos del control menos los ciclos de la muestra del gen de referencia.

8.2.6. Cuantificación de AGEs

La cuantificación de AGEs fluorescentes circulantes se realizó a partir de la dilución 1:40 de suero en buffer PBS 1X. Las muestras fueron colocadas por triplicado en microplacas oscuras de 96 pocillos con un control de PBS 1X (200 µl por pocillo), enseguida, se procedió a medir la fluorescencia de esta dilución en espectrofotómetro con una excitación de 360/40 nm y emisión de 460/40 nm. Posteriormente, el promedio de los triplicados fue representado como UAF (unidades arbitrarias fluorescentes). En segunda instancia, se cuantificaron las proteínas en suero mediante el Kit comercial

de Thermo scientific, Pierce, Microplate BCA Protein Assay Kit-Reducing Agent Compatible (Cat. No. 23252), siguiendo las instrucciones del fabricante. Las muestras se colocaron por duplicado en microplacas de 96 pocillos y se midieron en un lector de placas a una longitud de onda de 562 nm. Finalmente, se obtuvo el promedio de ambas medidas y los valores fueron representados en $\mu\text{g/mL}$. Una vez obtenidas las dos medidas se procedió a obtener el cociente resultante de ambas medidas lo que nos indicó la cantidad de AGE fluorescente circulante que fue representado como AUF/ $\mu\text{g/mL}$ de proteínas.

8.2.7. Cuantificación de sRAGE

La cuantificación de sRAGE se realizó mediante el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) de sándwich a partir de suero; se utilizó el kit comercial de R&D systems DuoSet Human RAGE (Cat. No. DY1145), siguiendo las instrucciones del fabricante descritas brevemente a continuación: Colocar anticuerpo de captura (anticuerpo de ratón anti RAGE humano) e incubar toda la noche a temperatura ambiente; lavar y bloquear la placa con diluyente de reactivo (BSA 1% en PBS 1X) e incubar por 1 hora a temperatura ambiente; lavar la placa, añadir la muestra [suero, curva estándar (RAGE humano recombinante) o control] e incubar por 2 horas a temperatura ambiente; lavar la placa, añadir el anticuerpo de detección (anticuerpo de cabra biotinilada anti RAGE humano) e incubar por 2 horas a temperatura ambiente; lavar la placa, añadir estreptavidina-HRP e incubar por 20 minutos a temperatura ambiente; lavar la placa, añadir solución de sustrato 1:1 (peróxido de hidrógeno y

tetrametilbenzidina) e incubar por 20 minutos a temperatura ambiente; detener la reacción con ácido sulfúrico 2 N.

Las muestras fueron colocadas por duplicado con un control negativo, posteriormente se midieron en un lector de placa a una longitud de onda de 450 nm y una segunda a 540 nm para corregir las imperfecciones ópticas de la placa, finalmente, se obtuvo el promedio de los duplicados y los resultados fueron expresados en pg/mL.

8.3. Análisis estadístico

Primero, se comprobó la normalidad de los datos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov y posteriormente, se calculó la media \pm desviación estándar para los datos descriptivos. Para identificar las diferencias significativas en las medias obtenidas se utilizó la prueba T-student pareada y no pareada (datos paramétricos), y para las medianas la prueba U de Mann-Whitney y Wilcoxon (datos no paramétricos), para datos pareados y no pareados, respectivamente. Las comparaciones entre frecuencias fueron analizadas mediante la prueba de chi-cuadrado (χ^2). Por último, se determinaron las correlaciones por la prueba de Pearson y Spearman siguiendo la normalidad de los datos, y el análisis de regresión lineal múltiple para establecer asociaciones entre let-7c-5p, AGE, sRAGE, la relación AGEs/sRAGE y las principales variables antropométricas y bioquímicas. Todas las pruebas estadísticas se realizaron en el programa GraphPad Prism versión 8 y SPSS versión 25 y, donde los valores de $P < 0.05$ se consideró estadísticamente significativa.

IX RESULTADOS

9.1. Población de estudio

Con la finalidad de determinar el patrón de expresión de let-7c y su relación con AGEs/sRAGE en población con síndrome de Down, se desarrolló un estudio pareado por edad y sexo conformado por niños y adolescentes con SD y CTRL de ambos sexos entre 3 y 18 años.

La población, conformada por 102 participantes, divididos en dos grupos, CTRL (n=51) y SD (n=51), ambos con las mismas características de edad y sexo, fue caracterizada según los datos de la historia clínica. La edad promedio fue de 9.9 ± 3.7 años, con un mayor porcentaje (60.8%) del sexo masculino, y 22 participantes con SD refirieron tomar levotiroxina (hormona T4 sintética) para tratar el hipotiroidismo (Cuadro 4).

Cuadro 4. Características generales de los niños y adolescentes

	CTRL n (%)	SD n (%)
Edad (años)	9.9 ± 3.7	9.9 ± 3.7
Sexo		
Masculino	31 (60.8)	31 (60.8)
Femenino	20 (39.2)	20 (39.2)
Cariotipo		
Trisomía 21	-	(93.8)
Traslocación	-	(3.1)
Mosaicismo	-	(3.1)
Alteraciones tiroideas		
Hipotiroidismo	-	22 (43.1)
Hipertiroidismo	-	2 (3.9)

CTRL, control; SD, síndrome de Down.

9.2. Características antropométricas

Con la finalidad de caracterizar y detectar factores alterados en la población de estudio, se tomaron en cuenta la estatura, peso, IMC, grasa corporal, circunferencia de cintura y cadera e índice cintura/cadera (ICC) (Cuadro 5). El análisis de estatura y peso mostró un valor significativamente mayor en las personas del grupo CTRL respecto a los del grupo SD ($p=0.0001$ y $p=0.0188$). De igual manera se observó un aumento significativo en el IMC del grupo SD ($p=0.0219$), con $21. \text{ kg/m}^2$ respecto a 19.2 kg/m^2 del grupo CTRL. Por otro lado, las diferencias entre el porcentaje de grasa corporal, circunferencia de cintura y cadera e ICC no fueron estadísticamente significativas entre grupos.

Cuadro 5. Datos antropométricos de los niños y adolescentes

Grupo de estudio / Variable	CTRL (n=51)	SD (n=51)	P
Estatura (cm)	140 ± 20.2	125 ± 17.6	<0.001
Peso (Kg)	38.6 ± 17.6	34.8 ± 15.6	0.019
IMC (kg/m^2)	19.2 ± 5.3	21.0 ± 5.4	0.022
Grasa corporal (%)	23.9 ± 9.2	25.2 ± 9.6	0.695
C. de cintura (cm)	64.9 ± 13.8	65.5 ± 15.4	0.987
C. de cadera (cm)	78.0 ± 15.4	75.7 ± 14.5	0.197
ICC	0.83 ± 0.07	0.87 ± 0.13	0.157

CTRL, control; SD, síndrome de Down; IMC, índice de masa corporal; ICC, índice cintura/cadera. Valores representados como media ± desviación estándar.

Adicionalmente, para determinar la presencia o ausencia de sobrepeso u obesidad se utilizaron los percentiles de las tablas de crecimiento de IMC/Edad del INP y CDC, para el grupo SD y CTRL, respectivamente. Se observó una mayor prevalencia

de individuos con sobrepeso y obesidad (39.2%) y menor porcentaje de participantes con peso saludable (58.8%) en el grupo SD, respecto al grupo CTRL (Figura 10).

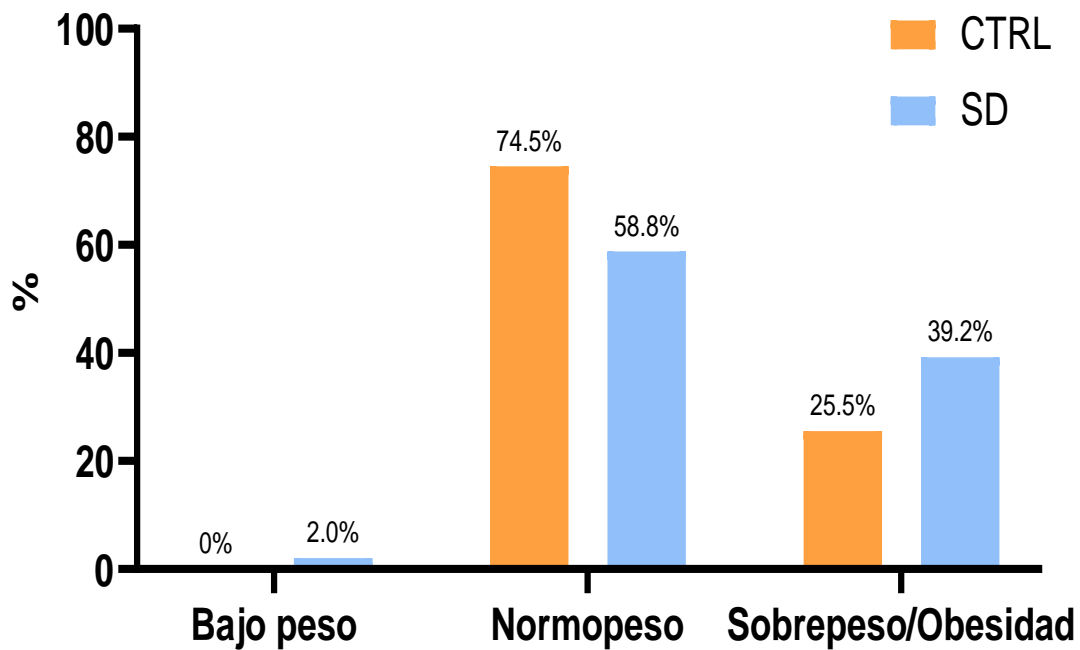


Figura 10. Mayor prevalencia de sobrepeso/obesidad en la población con síndrome de Down.

Clasificación para la población con síndrome de Down: Bajo peso, menor al percentil 5; Normopeso, percentil 5 hasta el 90; Sobrepeso, percentil 90 hasta por debajo del 95; Obesidad, igual o mayor al percentil 95. Para la población control se utilizó la siguiente clasificación; Bajo peso, menor al percentil 5; Normopeso, percentil 5 hasta el 85; Sobrepeso, percentil 85 hasta por debajo del 95; Obesidad, igual o mayor al percentil 95. CTRL, control; SD, síndrome de Down. Comparaciones de frecuencias realizadas mediante análisis de chi-cuadrado (χ^2), $p= 0.030$.

9.3. Características bioquímicas

Los parámetros que se analizaron para valorar el perfil bioquímico consistieron en las concentraciones del perfil lipídico y química sanguínea. Las moléculas para evaluar el metabolismo de la glucosa no mostraron diferencias significativas entre grupos, además los parámetros de glucosa y HbA1c se encontraron dentro de los valores de referencia para la población pediátrica. En cuanto a las variables que evalúan productos de desecho y función renal como ácido úrico, urea, creatinina e índice urea/creatinina, mostraron un aumento significativo en el grupo de SD, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.025$ y $p = 0.035$, respectivamente (Cuadro 6).

Cuadro 6. Valores de bioquímica sanguínea

Grupo de estudio / Variable	CTRL (n=51)	SD (n=51)	P
HbA1c (%)	5.1 ± 0.3	5.1 ± 0.5	0.665
Glucosa (mg/dL)	91.8 ± 14.9	92.8 ± 7.7	0.838
Ácido úrico (mg/dL)	3.9 ± 1.1	5.1 ± 0.9	<0.001
Urea (mg/dL)	21.0 ± 7.2	27.9 ± 6.7	<0.001
Creatinina (mg/dL)	0.47 ± 0.2	0.52 ± 0.1	0.025
Urea/Creatinina	49.6 ± 23.0	58.5 ± 23.3	0.035

CTRL, control; SD, síndrome de Down; HbA1c, hemoglobina glucosilada A1c. Valores representados como media ± desviación estándar.

El perfil lipídico se evaluó con las concentraciones séricas de colesterol total, triglicéridos, C-HDL, C-VLDL y C-LDL (Cuadro 7). Los parámetros de colesterol total

y C-LDL no mostraron diferencias significativas. Por otro lado, en la población con SD observamos concentraciones significativamente elevadas de triglicéridos y C-VLDL (97.5 ± 38.1 y 19.9 ± 8.5 , respectivamente), en contraste con el grupo CTRL (75.4 ± 35.9 y 14.6 ± 6.3) ($p < 0.05$). Así mismo, se encontró una mayor relación de los índices CT/C-HDL e IAP en SD frente al grupo CTRL ($p = 0.033$ y $p = 0.001$, respectivamente). De manera inversa, las concentraciones de C-HDL fueron mayores en la población CTRL (55.4 ± 13.6) en contraste con el grupo SD (47.5 ± 13.3), lo cual representa un riesgo de enfermedad cardiovascular.

Al mismo tiempo se determinó la presencia de alteraciones del perfil lipídico en ambos grupos tomando como referencia los puntos de corte para niños y adolescentes del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP). Se observó que las personas con SD tienen mayor prevalencia de alteraciones en triglicéridos, C-HDL, C-VLDL y C-LDL, en un 28, 24 10 y 8%, respectivamente (Figura 11). Adicionalmente, la población con SD presentó riesgo alto de IAP en un 68% contra 26% del grupo CTRL (Figura 12).

Cuadro 7. Características del perfil lipídico

Grupo de estudio / Variable	CTRL (n=51)	SD (n=51)	P
Colesterol total (mg/dL)	159.4 ± 32.4	155.3 ± 31.3	0.303
Triglicéridos (mg/dL)	75.4 ± 35.9	97.5 ± 38.1	0.005
C-HDL (mg/dL)	55.4 ± 13.6	47.5 ± 13.3	0.005
C-VLDL (mg/dL)	14.6 ± 6.3	19.9 ± 8.5	0.002
C-LDL (mg/dL)	88.9 ± 21.5	88.1 ± 27.1	0.520
CT/C-HLD	3.0 ± 0.6	3.6 ± 2.2	0.033
IAP [Log(TG/C-HDL)]	0.1 ± 0.2	0.3 ± 0.3	0.001

CTRL, control; SD, síndrome de Down; C-HDL, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; C-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; C-VLDL, colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad; CT, colesterol total; IAP, índice de aterogenicidad del plasma.

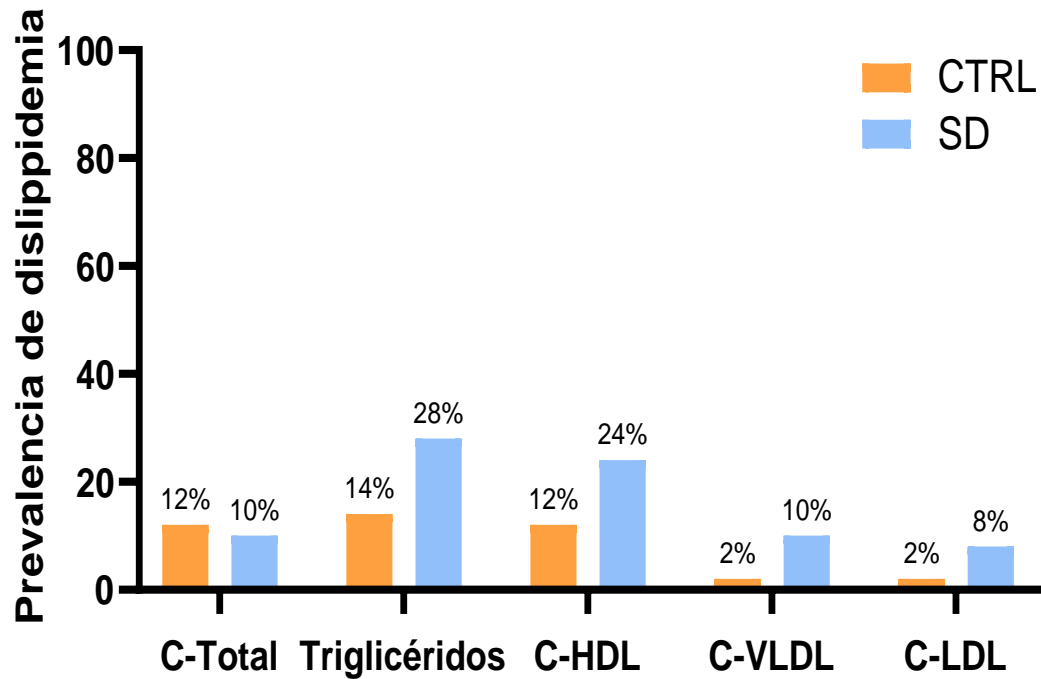


Figura 11. Prevalencia de dislipidemias en la población de estudio.

CTRL, control; SD, síndrome de Down; C-Total, colesterol total; C-HDL, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; C-VLDL, colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad; C-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad. Puntos de corte: C Total ≥ 200 mg/dL; Triglicéridos ≥ 100 mg/dL (0-9 años), ≥ 130 mg/dL (10-19 años); C-HDL < 40 mg/dL; C-VLDL ≥ 30 mg/dL; C-LDL ≥ 130 mg/dL. Las comparaciones de frecuencias fueron realizadas mediante análisis de chi-cuadrado (χ^2), $p= 0.159$.

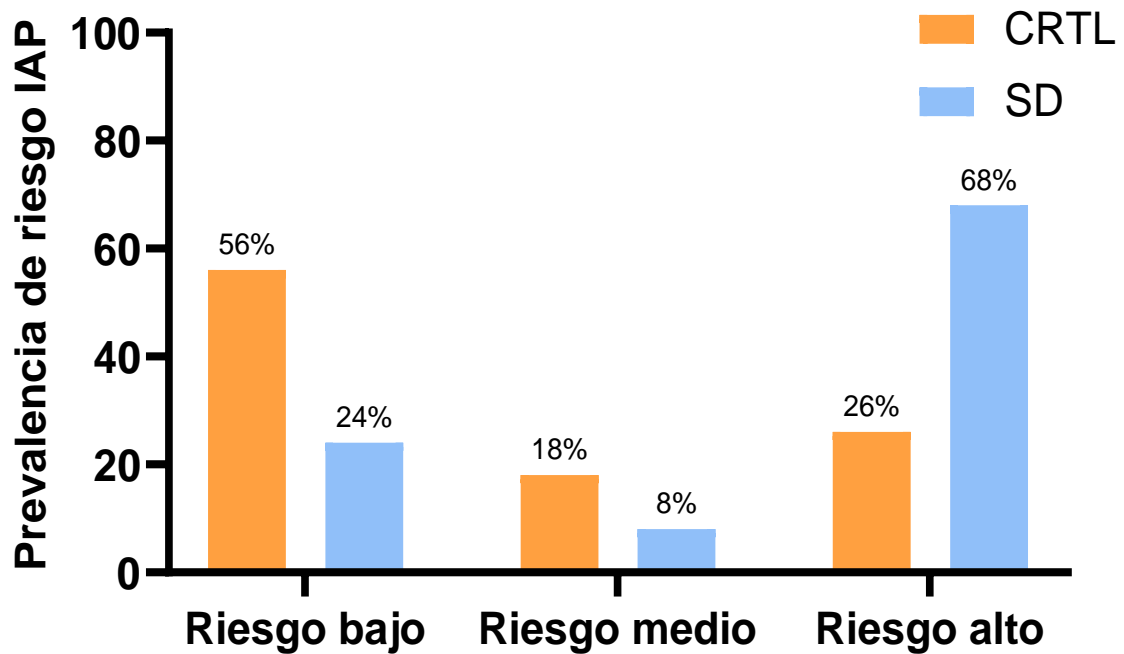


Figura 12. Riesgo de IAP en población SD respecto al CTRL.

IAP, índice de aterogenicidad del plasma; CTRL, control; SD, síndrome de Down. Clasificación de riesgo de IAP: Bajo ≤ 0.10 , Medio 0.11-0.21, Alto > 0.21 . Las comparaciones de frecuencias se realizaron mediante la prueba de chi-cuadrado (χ^2), $p < 0.001$.

9.4. Niveles de expresión de Let-7c en los grupos de estudio

Para explicar la posible interacción de let-7c en la vía AGEs/sRAGE, se procedió a la cuantificación relativa en ambos grupos de estudio. En la figura 13, se observa que la tasa de expresión de miR-let-7c-5p para la población con SD es de 1.68 ± 2.10 respecto al 1.16 ± 1.07 del grupo CTRL, sin embargo, estos resultados no mostraron diferencias significativas ($p = 0.287$).

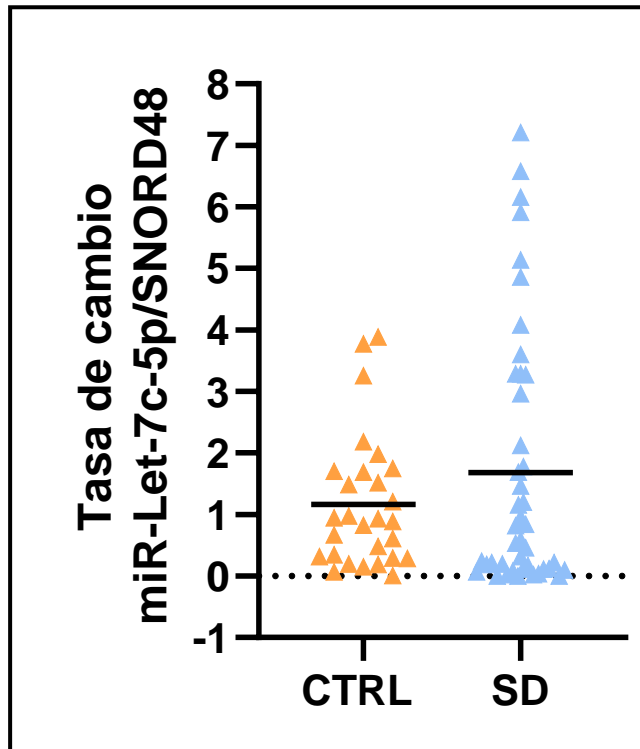


Figura 13. Tasa de cambio del Hsa-miR-Let-7c-5p en personas con síndrome de Down y controles.

CTRL, control; SD, síndrome de Down. Los datos se analizaron por el método de Pfaffl, utilizando el SNORD48 como RNA constitutivo para la normalización. La tasa de cambio de let-7c en el grupo CTRL fue de 1.16 ± 1.1 vs 1.68 ± 2.1 en SD. La diferencia entre grupos fue analizada mediante la prueba de Wilcoxon pareada, $p= 0.287$.

9.5. Cuantificación de AGEs y sRAGE en los grupos de estudio

Para evaluar las concentraciones de AGEs y sRAGE en la población de estudio, se procedió a su cuantificación por medio de fluorescencia y ELISA, respectivamente. En la Figura 14A, se observa el análisis de las concentraciones séricas de AGEs, la cual fue significativamente mayor ($P < 0.001$) en los individuos con SD respecto al grupo CTRL (2.01 ± 0.48 vs 1.33 ± 0.26 UAF/ $\mu\text{g/mL}$, respectivamente). En la Figura 14B, la comparación entre subgrupos con normopeso (NP) y sobrepeso/obesidad (Sp/Ob) fue muy similar a lo obtenido en el análisis global, siendo mayormente significativas las concentraciones de AGEs en la población con SD frente al grupo CTRL $p < 0.001$ y $p = 0.001$, respectivamente.

Por otra parte, la cuantificación de sRAGE se muestra en la Figura 15A, donde los niveles del receptor soluble de manera global fueron significativamente menores ($p < 0.001$) en la población con SD en comparación con los controles, (761.3 ± 433.7 vs. $1,196 \pm 411.5$ pg/mL), respectivamente. Así mismo, se observó un comportamiento semejante en la estratificación por peso, permaneciendo mayor la concentración de sRAGE en la población euploide ($p < 0.05$) (Figura 15B). Por otro lado, la relación AGEs/sRAGE en los grupos de estudio muestra un aumento significativo ($p < 0.001$) en los individuos con SD respecto a la población CTRL (3.5 ± 1.9 vs 1.2 ± 0.4), respectivamente (Figura 16A). De igual manera, en los subgrupos con NP y Sp/Ob la relación AGEs/sRAGE fue significativamente mayor en SD ($p < 0.001$) (Figura 16B).

Estos resultados nos indican que independientemente del estado de peso de la población, los sujetos con SD tienden a concentraciones elevadas de AGEs y

AGEs/sRAGE, así como menores niveles de sRAGE, por lo que podría atribuirse al efecto de la trisomía 21.

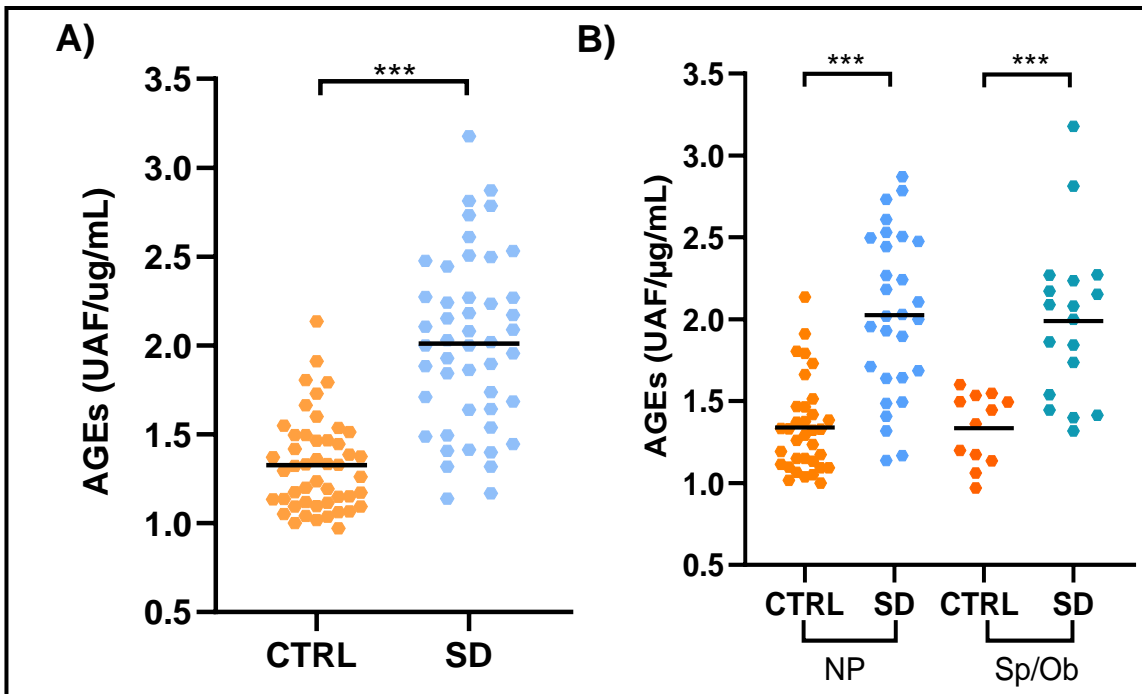


Figura 14. Mayor concentración de AGE fluorescente circulante en el grupo de SD con respecto al grupo CTRL.

AGEs, productos finales de glicación avanzada; UAF, unidades arbitrarias fluorescentes; CTRL, control; SD, síndrome de Down; NP, normopeso; Sp/Ob, sobrepeso/obesidad. **A)** Niveles de AGEs fluorescentes en grupos de estudio. **B)** Niveles de AGEs fluorescentes por subgrupos. Las diferencias estadísticas se probaron mediante una prueba t student pareada para grupos globales y no pareada para subgrupos. Diferencia significativa ***($p < 0.001$).

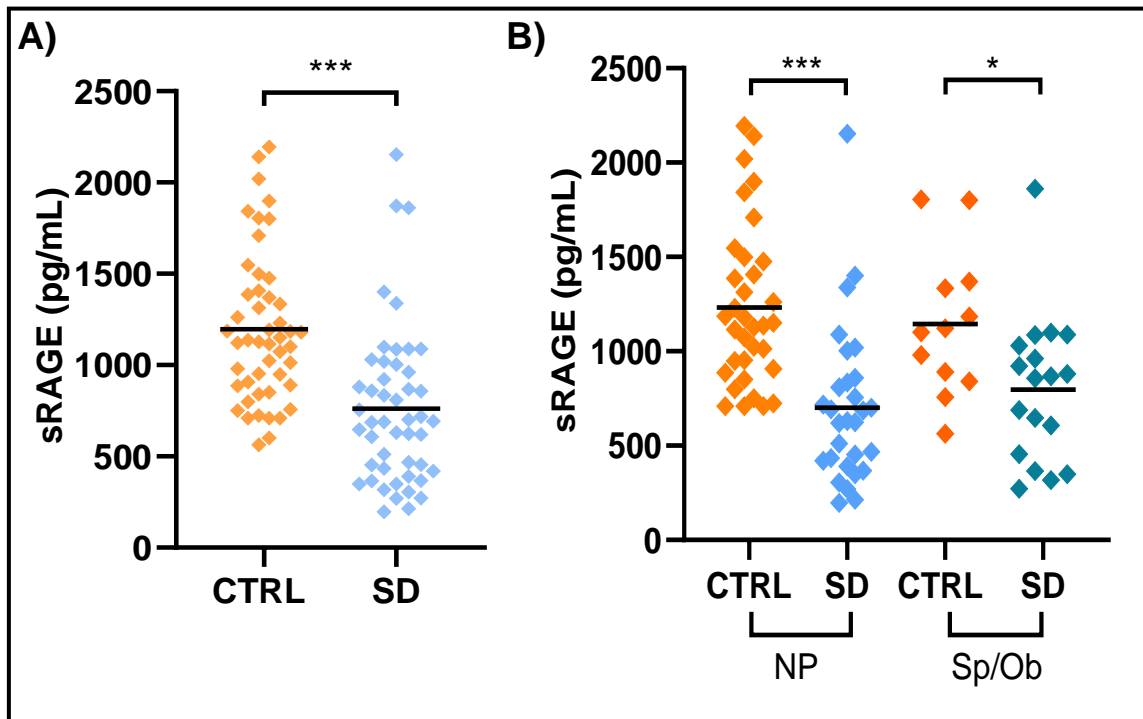


Figura 15. Cuantificación de sRAGE en los grupos de estudio.

sRAGE, receptor soluble de productos finales de glicación avanzada; CTRL, control; SD, síndrome de Down; NP, normopeso; Sp/Ob, sobrepeso/obesidad. **A)** Niveles de sRAGE en grupos de estudio. **B)** Niveles de sRAGE por subgrupos. Las diferencias estadísticas se probaron mediante una prueba t student pareada para grupos globales y no pareada para subgrupos. Diferencia significativa ***($p < 0.001$), *($p 0.023$).

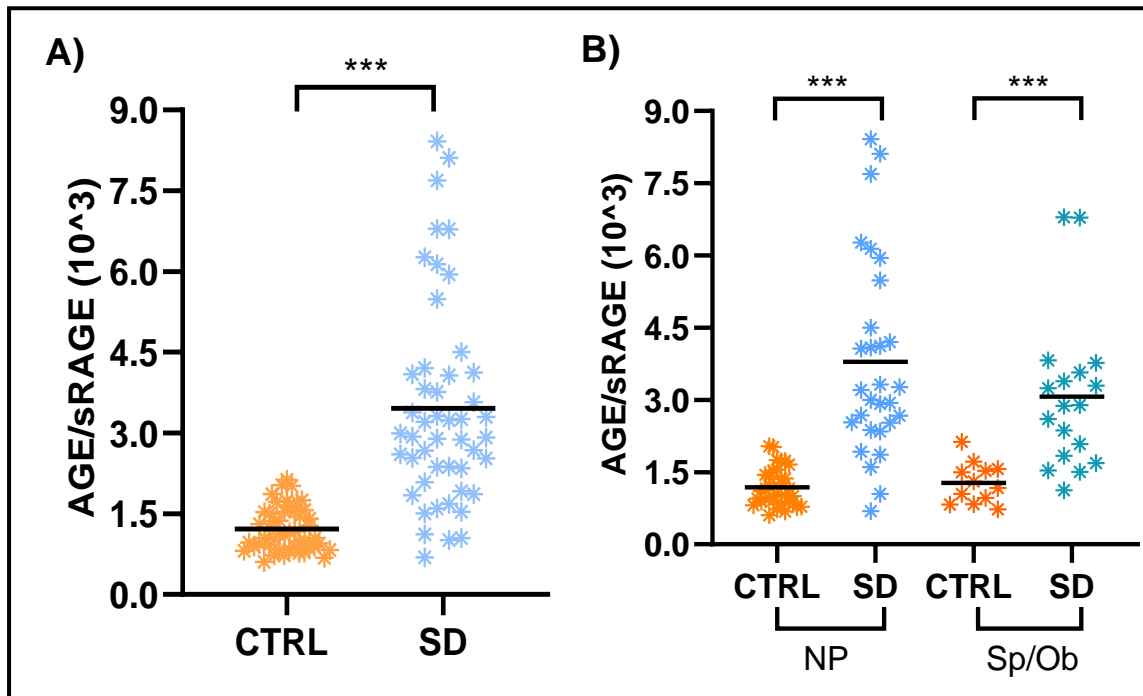


Figura 16. Relación AGEs/sRAGE en los grupos de estudio.

AGEs, productos finales de glicación avanzada; sRAGE, receptor soluble de productos finales de glicación avanzada; CTRL, control; SD, síndrome de Down; NP, normopeso; Sp/Ob, sobrepeso/obesidad. **A)** Relación AGEs/sRAGE en grupos de estudio. **B)** Relación AGEs/sRAGE por subgrupos. Las diferencias estadísticas se probaron mediante una prueba Wilcoxon para grupos globales y Mann-Whitney para subgrupos. Diferencia significativa ***($p < 0.001$).

9.6. Análisis de correlación

Una vez analizadas las diversas moléculas de manera individual, se realizaron distintas correlaciones entre let-7c, AGEs y sRAGE con variables antropométricas y metabólicas, con el propósito de encontrar asociaciones que contribuyan a explicar el papel funcional de AGEs y sRAGE, así como de la expresión de let-7c, en los grupos de estudio.

El análisis de correlación de miR-Let.7c no mostró asociaciones con las variables antropométricas y bioquímicas en ambos grupos de estudio (Cuadro 8). Por otra parte, en el grupo CTRL se observó una asociación directa entre AGEs con sRAGE ($r=0.387$, $p=0.007$) y con las variables que evalúan el metabolismo de los carbohidratos como HbA1c ($r=0.301$, $p=0.038$) y glucosa ($r=-0.314$, $p=0.032$). Mientras que AGEs fluorescentes en la población con SD se correlacionaron directamente con el ICC ($r=0.299$, $p=0.041$) (Cuadro 9). Por otro lado, las pruebas de correlación entre los niveles de sRAGE mostraron asociación inversamente proporcional con urea ($r=-0.361$, $p=0.013$), colesterol total ($r=-0.454$, $p=0.001$), triglicéridos ($r=-0.305$, $p=0.037$) y C-LDL ($r=-0.483$, $p=0.001$) en el grupo CTRL. Por el contrario, sRAGE se correlacionó en los individuos con SD de manera positiva con peso ($r=0.304$, $p=0.036$), estatura ($r=0.326$, $p=0.024$), circunferencia de cintura ($r=0.394$, $p=0.006$) y cadera ($r=0.291$, $p=0.047$) y HbA1c ($r=-0.500$, $p=0.001$) (Cuadro 10).

Al mismo tiempo, se comprobó la correlación de AGEs/sRAGE en la población euploide, y se observó relación con las mismas variables encontradas en sRAGE, sin embargo, en esta ocasión fue directamente proporcional; urea ($r=0.316$), colesterol

total ($r=0.413$), triglicéridos ($r=0.299$), y C-LDL ($r=0.475$), en el grupo CTRL. En este mismo contexto, la relación AGEs/sRAGE se asoció de manera inversa y significativa en el grupo SD con la edad ($r=-0.406$, $p=0.004$), IMC ($r=-0.286$, $p=0.049$) y creatinina ($r=-0.336$, $p=0.020$), además de las relaciones ya observadas de sRAGE con peso ($r=-0.368$, $p=0.010$), estatura ($r=-0.405$, $p=0.004$), circunferencia de cintura ($r=-0.428$, $p=0.003$) y cadera ($r=-0.382$, $p=0.008$) y HbA1c ($r=-0.419$, $p=0.003$) (Cuadro 11).

A pesar de las asociaciones encontradas, un nuevo análisis surgió en la estratificación de peso en la población con SD. let-7c se correlacionó positivamente con el porcentaje de grasa corporal ($r=-0.565$, $p=0.038$) en los individuos SD con NP (Cuadro 12). Mientras que, en los individuos SD con Sp/Ob los AGEs fluorescentes se asociaron directamente con la HbA1c ($r=0.536$, $p=0.022$) e inversamente con el perfil lipídico, colesterol total y C-LDL ($r=-0.544$, $p=0.020$; $r=-0.591$, $p=0.010$, respectivamente) (Cuadro 13). Por otra parte, una vez más se observó relación directa entre sRAGE y HbA1c en ambos subgrupos de SD, demostrando la fuerte asociación de la molécula glicada con el receptor soluble (SD/NP: $r=0.393$, $p=0.035$; SD/Sp/Ob: $r=0.751$, $p=0.000$). Finalmente, nuevas correlaciones positivas se observaron en la población SD/Sp/Ob con los niveles sRAGE y edad ($r=0.472$, $p=0.047$), y creatinina ($r=0.502$, $p=0.034$) (Cuadro 14).

Cuadro 8. Análisis de correlación entre los niveles de expresión de miR-Let-7c-5p con variables antropométricas y bioquímicas.

miR-Let-7c		
Grupo de estudio / Variable	CTRL (p)	SD (p)
Edad (Años)	0.072 (0.690)	0.037 (0.804)
Datos antropométricos		
Peso (Kg)	0.122 (0.506)	0.028 (0.852)
Estatura (cm)	0.080 (0.662)	-0.001 (0.994)
IMC (kg/m²)	0.087 (0.636)	0.027 (0.856)
Grasa corporal (%)	-0.253 (0.163)	-0.106 (0.590)
Circunferencia de cintura (cm)	0.062 (0.736)	0.057 (0.702)
Circunferencia de cadera (cm)	0.052 (0.779)	0.004 (0.979)
ICC	-0.123 (0.511)	0.089 (0.550)
Datos bioquímicos (mg/dL)		
HbA1c (%)	-0.085 (0.637)	0.074 (0.616)
Glucosa	-0.314 (0.075)	-0.063 (0.676)
Ácido úrico	-0.102 (0.572)	0.036 (0.821)
Urea	-0.048 (0.790)	-0.080 (0.594)
Creatinina	-0.038 (0.832)	-0.057 (0.706)
Colesterol Total	-0.302 (0.087)	0.068 (0.648)
Triglicéridos	-0.181 (0.313)	-0.047 (0.755)
C-HDL	0.065 (0.719)	0.018 (0.904)
C-VLDL	-0.123 (0.496)	-0.040 (0.789)
C-LDL	-0.325 (0.065)	0.105 (0.482)

CTRL, control; SD, síndrome de Down; IMC, índice de masa corporal; ICC, índice cintura cadera; HbA1c, hemoglobina glucosilada A1c; C-HDL, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; C-VLDL, colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad; C-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad. Datos analizados mediante coeficiente de correlación de Spearman.

Cuadro 9. Análisis de correlación entre los niveles de AGEs fluorescentes con variables antropométricas y bioquímicas.

AGEs		
Grupo de estudio / Variable	CTRL (p)	SD (p)
sRAGE (pg/mL)	0.387 (0.007)	-0.052 (0.536)
Edad (Años)	0.076 (0.606)	0.007 (0.962)
Datos antropométricos		
Peso (Kg)	0.114 (0.452)	0.067 (0.652)
Estatura (cm)	0.240 (0.108)	0.036 (0.809)
IMC (kg/m ²)	-0.018 (0.904)	0.052 (0.728)
Grasa corporal (%)	-0.011 (0.941)	0.036 (0.857)
Circunferencia de cintura (cm)	0.016 (0.914)	0.255 (0.083)
Circunferencia de cadera (cm)	0.125 (0.412)	0.078 (0.601)
ICC	-0.234 (0.122)	0.299 (0.041)
Datos bioquímicos (mg/dL)		
HbA1c (%)	0.301 (0.038)	0.266 (0.067)
Glucosa	-0.314 (0.032)	-0.212 (0.147)
Ácido úrico	0.035 (0.814)	0.045 (0.774)
Urea	-0.016 (0.916)	0.219 (0.136)
Creatinina	0.043 (0.775)	-0.051 (0.731)
Colesterol Total	-0.075 (0.617)	-0.133 (0.368)
Triglicéridos	-0.037 (0.803)	0.051 (0.728)
C-HDL	-0.042 (0.781)	0.123 (0.405)
C-VLDL	0.028 (0.849)	0.071 (0.630)
C-LDL	-0.074 (0.623)	-0.230 (0.116)

AGE, productos finales de glicación avanzada; CTRL, control; SD, síndrome de Down; sRAGE; receptor soluble de productos finales de glicación avanzada; IMC, índice de masa corporal; ICC, índice cintura cadera; HbA1c, hemoglobina glucosilada A1c; C-HDL, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; C-VLDL, colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad; C-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad. Datos analizados mediante coeficiente de correlación de Pearson.

Cuadro 10. Análisis de correlación entre los niveles de sRAGE con variables antropométricas y bioquímicas.

sRAGE		
Grupo de estudio / Variable	CTRL (p)	SD (p)
Edad (Años)	-0.194 (0.186)	0.265 (0.068)
Datos antropométricos		
Peso (Kg)	-0.105 (0.486)	0.304 (0.036)
Estatura (cm)	-0.103 (0.496)	0.326 (0.024)
IMC (kg/m ²)	-0.136 (0.369)	0.212 (0.148)
Grasa corporal (%)	-0.042 (0.786)	0.091 (0.646)
Circunferencia de cintura (cm)	-0.116 (0.442)	0.394 (0.006)
Circunferencia de cadera (cm)	-0.115 (0.452)	0.291 (0.047)
ICC	0.115 (0.453)	0.218 (0.141)
Datos bioquímicos (mg/dL)		
HbA1c (%)	0.015 (0.919)	0.500 (0.001)
Glucosa	-0.201 (0.175)	-0.269 (0.065)
Ácido úrico	0.125 (0.401)	0.263 (0.084)
Urea	-0.361 (0.013)	0.168 (0.253)
Creatinina	-0.257 (0.081)	0.260 (0.074)
Colesterol total	-0.454 (0.001)	-0.183 (0.213)
Triglicéridos	-0.305 (0.037)	-0.140 (0.343)
C-HDL	-0.107 (0.473)	0.096 (0.516)
C-VLDL	-0.214 (0.149)	-0.088 (0.552)
C-LDL	-0.483 (0.001)	-0.218 (0.136)

sRAGE; receptor soluble de productos finales de glicación avanzada; CTRL, control; SD, síndrome de Down; IMC, índice de masa corporal; ICC, índice cintura cadera; HbA1c, hemoglobina glucosilada A1c; C-HDL, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; C-VLDL, colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad; C-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad. Datos analizados mediante coeficiente de correlación de Pearson.

Cuadro 11. Análisis de correlación entre la relación AGEs/sRAGE con variables antropométricas y bioquímicas.

AGEs/sRAGE		
Grupo de estudio / Variable	CTRL (p)	SD (p)
Edad (Años)	0.253 (0.083)	-0.406 (0.004)
Datos antropométricos		
Peso (Kg)	0.198 (0.187)	-0.368 (0.010)
Estatura (cm)	0.219 (0.144)	-0.405 (0.004)
IMC (kg/m²)	0.142 (0.346)	-0.286 (0.049)
Grasa corporal (%)	0.102 (0.506)	0.003 (0.987)
Circunferencia de cintura (cm)	0.120 (0.428)	-0.428 (0.003)
Circunferencia de cadera (cm)	0.242 (0.109)	-0.382 (0.008)
ICC	-0.220 (0.146)	-0.053 (0.729)
Datos bioquímicos (mg/dL)		
HbA1c (%)	0.164 (0.265)	-0.419 (0.003)
Glucosa	0.010 (0.945)	0.065 (0.661)
Ácido úrico	-0.152 (0.308)	-0.165 (0.286)
Urea	0.316 (0.030)	-0.127 (0.388)
Creatinina	0.189 (0.204)	-0.336 (0.020)
Colesterol total	0.413 (0.004)	0.198 (0.177)
Triglicéridos	0.299 (0.042)	0.098 (0.508)
C-HDL	0.032 (0.833)	0.060 (0.684)
C-VLDL	0.203 (0.172)	0.087 (0.557)
C-LDL	0.431 (0.001)	0.198 (0.178)

AGEs/sRAGE, relación productos finales de glicación avanzada / receptor soluble de productos finales de glicación avanzada; CTRL, control; SD, síndrome de Down; IMC, índice de masa corporal; ICC, índice cintura cadera; HbA1c, hemoglobina glucosilada A1c; C-HDL, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; C-VLDL, colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad; C-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad. Datos analizados mediante coeficiente de correlación de Spearman.

Cuadro 12. Análisis de correlación entre los niveles de sRAGE con diversas variables en el grupo síndrome de Down, según el peso corporal.

miR-Let-7c		
Grupo de estudio / Variable	Síndrome de Down	
	Normopeso (p)	Sobrepeso/Obesidad (p)
Edad (Años)	0.143 (0.479)	-0.015 (0.215)
Datos antropométricos		
IMC (kg/m ²)	0.031 (0.877)	-0.148 (0.544)
Grasa corporal (%)	-0.565 (0.038)	-0.195 (0.520)
ICC	0.065 (0.743)	0.054 (0.831)
Datos bioquímicos (mg/dL)		
HbA1c (%)	0.190 (0.333)	-0.107 (0.661)
Glucosa	-0.103 (0.603)	-0.105 (0.680)
Ácido úrico	-0.025 (0.901)	0.006 (0.987)
Urea	-0.221 (0.259)	0.106 (0.674)
Creatinina	0.078 (0.695)	-0.314 (0.205)
Colesterol total	-0.070 (0.724)	0.129 (0.609)
Triglicéridos	-0.129 (0.511)	-0.118 (0.642)
C-HDL	-0.055 (0.781)	0.179 (0.478)
C-VLDL	-0.130 (0.511)	-0.068 (0.788)
C-LDL	-0.019 (0.923)	0.178 (0.481)

IMC, índice de masa corporal; ICC, índice cintura cadera; HbA1c, hemoglobina glucosilada A1c; C-HDL, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; C-VLDL, colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad; C-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad. Datos analizados mediante coeficiente de correlación de Spearman.

Cuadro 13. Análisis de correlación entre los niveles de sRAGE con diversas variables en los grupo síndrome de Down, según el peso corporal.

AGEs		
Grupo de estudio / Variable	Síndrome de Down	
	Normopeso (p)	Sobrepeso/Obesidad (p)
Edad (Años)	-0.053 (0.784)	0.223 (0.373)
Datos antropométricos		
IMC (kg/m ²)	0.150 (0.438)	0.063 (0.804)
Grasa corporal (%)	0.309 (0.262)	-0.177 (0.581)
ICC	0.275 (0.149)	0.344 (0.177)
Datos bioquímicos (mg/dL)		
HbA1c (%)	0.111 (0.568)	0.536 (0.022)
Glucosa	0.235 (0.220)	-0.188 (0.456)
Ácido úrico	-0.029 (0.883)	0.304 (0.252)
Urea	-0.167 (0.385)	0.296 (0.233)
Creatinina	-0.164 (0.395)	0.173 (0.493)
Colesterol total	0.164 (0.420)	-0.544 (0.020)
Triglicéridos	0.077 (0.692)	0.017 (0.948)
C-HDL	0.245 (0.200)	-0.130 (0.606)
C-VLDL	0.075 (0.700)	0.087 (0.732)
C-LDL	0.018 (0.927)	-0.591 (0.010)

AGEs, productos finales de glicación avanzada; IMC, índice de masa corporal; ICC, índice cintura cadera; HbA1c, hemoglobina glucosilada A1c; C-HDL, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; C-VLDL, colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad; C-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad. Datos analizados mediante coeficiente de correlación de Pearson.

Cuadro 14. Correlaciones entre concentraciones de sRAGE y diversas variables en el grupo síndrome de Down, según el peso corporal.

sRAGE		
Grupo de estudio / Variable	Síndrome de Down	
	Normopeso (p)	Sobrepeso/Obesidad (p)
Edad (Años)	0.187 (0.355)	0.472 (0.047)
Datos antropométricos		
IMC (kg/m ²)	0.264 (0.166)	0.426 (0.078)
Grasa corporal (%)	0.018 (0.950)	0.333 (0.290)
ICC	0.210 (0.274)	0.317 (0.215)
Datos bioquímicos (mg/dL)		
HbA1c (%)	0.393 (0.035)	0.751 (0.000)
Glucosa	-0.336 (0.075)	-0.263 (0.291)
Ácido úrico	0.121 (0.540)	0.413 (0.111)
Urea	0.195 (0.309)	0.199 (0.429)
Creatinina	0.081 (0.677)	0.502 (0.034)
Colesterol total	-0.007 (0.970)	-0.318 (0.199)
Triglicéridos	-0.055 (0.776)	-0.206 (0.413)
C-HDL	0.131 (0.497)	0.124 (0.624)
C-VLDL	-0.058 (0.765)	-0.056 (0.825)
C-LDL	-0.066 (0.735)	-0.365 (0.135)

sRAGE, receptor soluble de productos finales de glicación avanzada; IMC, índice de masa corporal; ICC, índice cintura cadera; HbA1c, hemoglobina glucosilada A1c; C-HDL, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; C-VLDL, colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad; C-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad. Datos analizados mediante coeficiente de correlación de Pearson.

9.7. Análisis de regresión lineal

En última instancia, las asociaciones entre AGE, sRAGE, la relación AGEs/sRAGE y las principales variables bioquímicas se analizaron mediante regresión lineal múltiple. Lo anterior sugiere que los niveles de HbA1c son un fuerte predictor de las concentraciones AGEs, sRAGE y el eje AGEs/sRAGE en la población con SD y urea y triglicéridos en los individuos CTRL (Cuadro 15).

Cuadro 15. Análisis de regresión lineal múltiple entre AGEs, sRAGE, eje AGEs/sRAGE y marcadores

	AGEs (CTRL)			AGEs (SD)		
	N	β (95% IC)	P	N	β (95% IC)	P
HbA1c (%)	47	0.333 (0.057 a 0.497)	0.015	48	0.368 (0.009 a 0.720)	0.045
Glucosa (mg/dL)	47	-0.395 (-0.012 a -0.002)	0.007	48	-0.290 (-0.038 a 0.001)	0.062
Urea (mg/dL)	47	0.279 (0.000 a 0.020)	0.049	48	0.131 (-0.012 a 0.031)	0.382
Triglicéridos (mg/dL)	47	0.124 (-0.001 a 0.003)	0.396	48	0.143 (-0.002 a 0.006)	0.328
sRAGE	47	0.425 (0.000 a 0.000)	0.004	48	-0.173 (-0.001 a 0.000)	0.324
	sRAGE (CTRL)			sRAGE (SD)		
HbA1c (%)	47	-0.054 (-454.3 a 311.9)	0.709	48	0.570 (257.0 a 754.1)	0.000
Glucosa (mg/dL)	47	0.169 (-3.8 a 13.1)	0.274	48	-0.347 (-34.8 a -5.1)	0.010
Urea (mg/dL)	47	-0.376 (-37.1 a -5.9)	0.008	48	-0.003 (-17.1 a 16.7)	0.981
Triglicéridos (mg/dL)	47	-0.335 (-7.1 a -0.6)	0.021	48	0.015 (-2.8 a 3.1)	0.905
AGEs (UAF/ μ g/mL)	47	0.443 (242.4 a 1164.8)	0.004	48	-0.134 (-362.6 a 122.8)	0.324
	AGEs/sRAGE (CTRL)			AGEs/sRAGE (SD)		
HbA1c (%)	47	0.130 (-0.203 a 0.536)	0.368	48	-0.523 (-3.190 a -0.901)	0.001
Glucosa (mg/dL)	47	-0.242 (-0.015 a 0.002)	0.120	48	0.120 (-0.038 a 0.099)	0.379
Urea (mg/dL)	47	0.387 (0.005 a 0.038)	0.010	48	0.157 (-0.036 a 0.124)	0.275
Triglicéridos (mg/dL)	47	0.346 (0.000 a 0.007)	0.027	48	-0.095 (-0.019 a 0.009)	0.493

bioquímicos.

CTRL, control; SD, síndrome de Down; sRAGE, receptor soluble de productos finales de glicación avanzada; AGEs, productos finales de glicación avanzada; IC, intervalo de confianza; HbA1c, hemoglobina glucosilada A1c.

X. DISCUSIÓN

Existen diversos estudios que exploran indicadores metabólicos en pacientes con SD; sin embargo, la mayoría limita los análisis a procesos celulares ya conocidos. Este estudio proporciona la evaluación de parámetros clínicos, antropométricos y bioquímicos, así como la cuantificación relativa de miRNA-let-7c, AGEs y sRAGE en niños y adolescentes, pareados por edad y sexo.

El análisis citogenético postnatal es imprescindible para la confirmación del SD y del mecanismo genético causante e incluso para un mejor asesoramiento reproductivo para los padres (Bull, 2011). En nuestro estudio obtuvimos una prevalencia de 93.8% de TS21 y en menor porcentaje traslocación (3.1%) y mosaicismo (3.1%), similar a las estadísticas globales (Antonarakis. y col., 2020; Asim & Agarwal, 2021; Bull, 2020) y las reportadas por estudios como Campos y col. (2011a), Campos y col. (2011b), Pierce y col. (2017) y Garcia-de la Puente y col. (2021). La correcta comunicación del diagnóstico proporciona una orientación anticipada y asesoramiento que asegure una intervención temprana (Bull, 2011).

La presencia del HSA21 parcial o completa, contribuye al desarrollo de numerosas complicaciones, entre ellas, las alteraciones tiroideas, independientemente del sexo, obesidad u otras comorbilidades (Pierce y col., 2017; Whooten y col., 2018). Se han registrado mayores prevalencias de hipotiroidismo en adultos con SD (48.2%) por Gonzalo-Calvo y col. (2020), que en población pediátrica (24 - 31.2%) reportadas por Pierce y col. (2017) y (John y col., 2022), respectivamente, mientras que en nuestro estudio (población pediátrica) fue de 43.1%. La Academia Americana de Pediatría

recomienda evaluar las concentraciones de hormonas tiroideas al nacer, a los 6 y 12 meses de vida, y después, una vez al año, debido al mayor riesgo de adquirir enfermedad tiroidea, sin embargo, hasta el 25% de los mayores de 1 año no reciben las atenciones recomendadas (Bull, 2011; Lavigne y col., 2017).

En nuestro estudio, los niños y adolescentes con SD presentaron menor estatura que el grupo CTRL, similar a lo observado en otros estudios (Adelekan y col., 2012; Kelly y col., 2019; Krzesińska y col., 2022; Pérez-Villarreal y col., 2022; Real de Asua y col., 2014). La causa de la baja estatura no se ha aclarado por completo, aunque se ha propuesto la disfunción hipotalámica que ocasiona una deficiencia neurosecretora de la hormona del crecimiento (GH), como uno de los principios del retraso del crecimiento (Sarmiento & Gómez, 2022). Asimismo, tienden a presentar menor peso y mayor IMC que la población CTRL (Adelekan y col., 2012; Basil y col., 2016; González-Agüero y col., 2011; Kelly y col., 2019; Real de Asua y col., 2014).

La obesidad representa un factor de riesgo para múltiples complicaciones en la salud, no obstante, las personas con SD presentan mayor sobrepeso y obesidad (Sp/Ob) que la población en general y se ha observado una prevalencia combinada del 26 al 74.2% en niños y adolescentes (Basil y col., 2016; Buonomo y col., 2016; Jiménez y col., 2015; Luchsinger y col., 2023; O' Shea y col., 2018; Pecoraro y col., 2023; Pierce y col., 2019; van Gameren-Oosterom y col., 2012; Wernio y col., 2022). En México, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2020-2022, la prevalencia de Sp/Ob fue de 37.3 y 41.1%, en escolares (5-11 años) y adolescentes (12-19 años), respectivamente (Shamah-Levy y col., 2023). De manera similar, en nuestro estudio observamos mayor prevalencia de Sp/Ob en las personas con SD

respecto al grupo CTRL (39.2 y 25.5%, respectivamente). Los factores a los que se puede atribuir la obesidad incluyen disminución de la tasa metabólica en reposo, aumento de niveles de leptina, ocasionando resistencia de dicha hormona y menor saciedad, por lo tanto, mayor ingesta de alimentos (incluyendo dietas poco saludables), problemas en la masticación, bajos niveles de masa magra, sedentarismo, comorbilidades, así como tendencias en el comportamiento (impulsividad, negatividad, oposición y falta de atención) (Artioli, 2017; Bertapelli y col., 2016; Jiménez y col., 2015). Por lo anterior, es fundamental un seguimiento cuidadoso en niños y adolescentes para evitar consecuencias a mediano y largo plazo por Sp/Ob, asimismo el apoyo de los profesionales sanitarios para prevenir complicaciones (Pecoraro y col., 2023; Stefanowicz-Bielska y col., 2022; van Gameren-Oosterom y col., 2012).

Nuestros resultados no detectaron una diferencia cuando se evaluaron las moléculas del metabolismo de los carbohidratos, además los valores se encontraron dentro de los parámetros considerados normales de acuerdo con lo establecido por la Asociación Americana de Diabetes para niños y adolescentes (Arslanian y col., 2018). Otros estudios tampoco han revelado diferencias en glucosa y HbA1c (Gonzalo-Calvo y col., 2020; Real de Asua y col., 2014). Incluso niños con SD con Sp/Ob parecen tener niveles de HbA1c normales (Oreskovic y col., 2023). Un estudio de cohorte prospectivo sin intervención en 307 niños eugénicos sanos de 5 años los siguió durante 12 años con el objetivo de determinar las variaciones temporales de la glucemia en la infancia, mostró que las concentraciones de glucosa en ayunas a los 5 años aumentaron de 4.3 y 4.4 mmol a 5.2 y 5.0 mmol a los 16 años, para niños y niñas, respectivamente

(Cominetti y col., 2020). Además, la insulina en ayunas y el Modelo Homeostático de Evaluación de la Resistencia a la Insulina (HOMA-IR) disminuyeron hasta alrededor de los 8 años, y posteriormente aumentaron hasta los 14 años, lo que indica una mayor sensibilidad a la insulina en edades más tempranas, por lo que la transición de la niñez a la adolescencia se relacionó con un aumento de glucosa en ayunas y una remodelación compleja del metabolismo energético (Cominetti y col., 2020).

Con el crecimiento y desarrollo se asocian cambios endocrinos como el eje HG / factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1, con un importante impacto en la homeostasis y metabolismo de la glucosa durante la infancia ya que ejerce influencia sobre la gluconeogénesis, la glucogenólisis y la lipólisis (Møller & Jørgensen, 2009). A pesar de que en nuestro estudio no medimos insulina y HOMA-IR, adultos con SD y presencia de obesidad abdominal han mostrado niveles más elevados de HOMA, como signo de resistencia a la insulina en comparación a sus pares sin obesidad abdominal (Real de Asua y col., 2014). Adicionalmente, este estudio demostró que el SD y la obesidad solo puede conducir al síndrome metabólico en un pequeño grupo de adultos (Real de Asua y col., 2014). Así mismo, se ha observado que la relación entre la obesidad y resistencia a la insulina es mayormente significativo a partir de la pubertad (Maffeis & Morandi, 2018).

Por otra parte, en nuestra población con SD observamos concentraciones significativamente elevadas de ácido úrico sérico en comparación al grupo CTRL, de manera similar a otros estudios (Garlet y col., 2013; Kashima y col., 2014; Nagyová y col., 2000; Žitňanová y col., 2004). Además, esta tendencia suele ser mayor en niños que en niñas (Nagyová y col., 2000; Niegawa y col., 2017). La concentración de urea

y creatinina es mayor en las personas con SD, similar a lo encontrado en nuestra investigación (Gonzalo-Calvo y col., 2020; Nishino y col., 2021). Un amplio estudio de cohorte encontró una concentración de creatinina de 0.91 mg/dL en personas con SD de 24.5 años y aproximadamente 2.7 veces más riesgo de enfermedad renal crónica que la población CTRL (Huang y col., 2023). Adicionalmente, en niños y adolescentes japoneses con SD se encontró la función renal disminuida en comparación con niños sanos (Yamakawa y col., 2018). Esto puede ser debido a que la población con SD tiene riñones más pequeños en longitud y volumen (Postolache y col., 2022).

Desde hace más de tres décadas el estudio del perfil lipídico en personas con SD ha sido motivo de estudio debido a los resultados desfavorables que han persistido en la población (Nagyová y col., 2000; Zamorano y col., 1991). Nuestros resultados coinciden con estudios recientes, donde han reportado que los niños y adolescentes con SD presentan altas concentraciones de triglicéridos y disminución de C-HDL principalmente, frente a una población control (Krzysińska y col., 2022; Manfredo y col., 2023; Pérez-Villarreal y col., 2022). Un estudio de los lípidos séricos en población de 10 a 20 años con SD y jóvenes sin la condición con características comparables en percentil de IMC, edad, sexo y etnia reveló que los individuos con SD tienen un perfil lipídico y lipoproteínas más aterogénico (Magge y col., 2019). Además, se ha demostrado que aún con la presencia de obesidad, los niños con SD tiene perfil lipídico menos favorable que los niños con obesidad sin la condición genética (Yahia y col., 2021).

Adicionalmente, los niños con SD en comparación con sus hermanos, sin considerar el peso, presentan perfiles de lípidos desfavorables (Adelekan y col., 2012).

Además, adultos con SD muestran una tendencia al aumento significativo de colesterol total y disminución de C-HDL después de 24 años y aumento de triglicéridos después de los 30 años (Real de Asua y col., 2014).

Por otro lado, se ha destacado la presencia de dislipidemias en las personas con SD. En nuestra población obtuvimos un 41.1% con al menos un tipo de lípido alterado (2.6 veces más que nuestro grupo CTRL), destacando hipertrigliceridemia y C-HDL bajo. Estos hallazgos son consistentes con García de la Puente y cols., quienes evaluaron 386 niños mexicanos de 2 a 18 años con SD y documentaron una prevalencia de 57.5% de dislipidemias (32.6% aislada y 24.9% combinada), siendo el C-HDL bajo la alteración más común (45.9%) e hipertrigliceridemia (26.2%) como dislipidemias aisladas y triglicéridos elevados con C-HDL bajo (17.9%) fue la más común de las dislipidemias combinadas (García-de la Puente y col., 2021). También se observaron altas tasas de dislipidemias entre 218 niños y adolescentes de 2-18 años con SD, donde el 58.3% presentó al menos una fracción lipídica alterada (de la Piedra y col., 2017). Adicionalmente, se ha corroborado que las personas con SD presentan mayores tasas de dislipidemias en presencia de NP o Sp/Ob (Magge y col., 2019; Manfredo y col., 2023).

Por otra parte, en niños mexicanos de 2 -10 años sin la condición se reportó una prevalencia similar de dislipidemias de 54.3% (el 21.5% tenía al menos un lípido alterado, el 16.2, 13.7 y 2.9% tenían 2 , 3-4 y 5 lípidos alterados, respectivamente), permaneciendo entre las más comunes triglicéridos elevados y C-HDL bajo (Bibiloni Mdel y col., 2015). Adicionalmente, al evaluar el IAP en nuestras poblaciones, observamos que las personas con SD tenían mayor riesgo de IAP. Similar a nuestro

resultado, Wernio y col., reportaron que los niños con SD con Sp/Ob se caracterizan por tener un mayor IAP, un indicador de dislipidemia, obesidad y enfermedad cardiovascular (Wernio y col., 2022). Este es un comportamiento que también suele presentarse en adolescentes con obesidad central, quienes tienen mayor riesgo de IAP que los adolescentes delgados (Gurecká y col., 2016). El 54,3% de los infantes sin la condición genética (10.4 años aproximadamente) presentaron riesgo elevado de IAP, en contraste con el 26 y 68% de nuestro grupo CTRL y SD, respectivamente (Sapunar y col., 2018). El IAP se ha considerado complementario a ApoB/ApoAI y el HOMA-IR en el pronóstico del riesgo cardiometabólico entre los niños con Sp/Ob, así como un predictor independiente e importante de resultados en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo (Liu y col., 2021; Vrablík y col., 2014).

Las alteraciones bioquímicas, especialmente las dislipidemias están fuertemente relacionadas con un mayor riesgo de ECV en la población con SD y en general, son consideradas un agente de riesgo importante que puede prevenirse (Buonuomo y col., 2016; Poaty y col., 2023). El SD ha sido asociado con mayor riesgo de incidentes cerebrovasculares, hasta 2.7 veces más y 3.31 especialmente en el sexo femenino (Sobey y col., 2015). Actualmente, existen guías clínicas de atención primaria para adultos con SD en materia de ECV, obesidad, entre otras, además de recomendaciones para el control de sobrepeso y obesidad en jóvenes (Ptomey y col., 2022; Tsou y col., 2020)

Las dislipidemias también se han relacionado con la sobreexpresión de let-7c, uno de los miRNAs ubicados en el HSA21, en población con SD. Siguiendo el trabajo de Pérez-Villarreal y col. en población con SD de amplio rango de edad (8-52 años)

encontraron un aumento significativo de let-7c circulante en presencia de dislipidemias, de 2.9, 1.6, 2.0 y 1.8 veces más, cuando se presentó alteración de C-HDL, triglicéridos, colesterol y C-LDL, respectivamente. Además, el análisis de expresión de let-7c mostró una mayor tasa de cambio en SD respecto a la población CTRL, de 2.2 veces (Pérez-Villarreal y col., 2022). Coppola y col., plantearon la hipótesis de que el desequilibrio de let-7c/miR-99a, también expresado en el HSA21, podrían afectar la diferenciación cardíaca en un modelo *in vivo*, debido a que estos miRNAs se observaron sobreexpresados seguido de una disminución de los RNAm dianas en el tejido cardíaco fetal de humanos con SD, sugiriendo que estos miRNAs podrían contribuir al papel de las complicaciones cardíacas congénitas en la población con SD (Coppola y col., 2014).

Años más tarde, se estudió la expresión de let-7c en tejido cardíaco fetal entre las 18 y 22 semanas de gestación en tres grupos (SD sin cardiopatías, SD con cardiopatías y euploides sin cardiopatías, todos con n=3) (Izzo y col., 2017). Se encontró que let-7c se sobreexpresó en fetos con SD en comparación con los euploides, sin embargo, no se observaron diferencias entre los tejidos con TS21 con o sin cardiopatías, lo que llevó al estudio de SLC25A4/ANT1 (miembro 4 de la familia de portadores de solutos 25 / translocador 1 de nucleótidos de adenina), un objetivo previsto de let-7c-5p con función crucial en la fosforilación oxidativa el cual disminuyó significativamente en los corazones con SD tras la transfección de 25 Nm let-7c mimic (Izzo y col., 2017). Estos resultados sugieren que la sobreexpresión de let-7c y la subsiguiente disminución de genes dianas en el tejido cardíaco fetal trisómico podrían contribuir a las complicaciones cardíacas como una probable consecuencia del efecto

de la dosis génica y posteriormente tomarse en cuenta en los mecanismos que provocan malformaciones cardíacas en el SD (Izzo y col., 2017).

En los últimos años, la expresión de RNA no codificante y mecanismos epigenéticos se han relacionado con el SD, especialmente con la discapacidad intelectual (Brás y col., 2018). Let-7c se encuentra altamente expresado en el sistema nervioso durante el desarrollo, principalmente en la diferenciación y la proliferación, sugiriendo un posible papel patológico en el desarrollo de SD, debido a su ubicación en el HSA21 y a que desempeña un rol importante en el desarrollo neuronal humano y función sináptica de las células neuronales humanas (McGowan y col., 2018). Recientemente, en tejido cerebral de pacientes con SD (n=8), se observó un aumento significativo de let-7c en un 186.4% en comparación con los controles (n=5), asimismo, en cerebro de ratones con EA aumentó significativamente alrededor de 15 veces más que en ratones de tipo salvaje (Liu y col., 2022). En este estudio sugieren que let-7c podría ser un objetivo potencial para el tratamiento de la EA ya que se reveló por primera vez que let-7c reguló positivamente la expresión de BACE2 e inhibió notablemente la producción de A β y compensa otros factores adversos en el progreso patológico de la enfermedad (Liu y col., 2022).

Contrario a lo observado anteriormente, en nuestro estudio no observamos diferencias significativas en la tasa de cambio de este miRNAs en SD respecto a la población CTRL, esto sugiere que let-7c puede encontrarse mayormente expresado en tejido (corazón o cerebro, por ejemplo) que en suero y en condiciones patológicas, debido que nuestra población fue pediátrica y no presentó condiciones crónicas. Adicionalmente, en nuestra población de SD con Np, let-7c solo se asoció

inversamente con % de grasa visceral. En un estudio *in vivo* realizado por Zhang y col., alimentaron a ratones negros hembras C57-BL/6J con una dieta alta en grasa (22.6% proveniente de grasas) por 4 semanas antes de la concepción, durante el embarazo y la lactancia (Zhang y col., 2009). Esta dieta indujo una disminución en la expresión de let-7c en los hígados de las crías, lo que sugiere ser causa de la regulación positiva del receptor alfa activado por proliferador de peroxisomas (PPAR α), un factor de regulación oxidativa de ácidos grasos hepáticos (Zhang y col., 2009).

Una década más tarde, Giardina y col., realizaron un ensayo clínico aleatorizado en individuos con sobrepeso y obesidad (n=103) asignados al azar a un grupo con intervención dietética por 6 meses: dieta moderada en carbohidratos y bajo índice glucémico (LGI); dieta moderada en carbohidratos y alto índice glucémico (HGI); y dieta baja en grasas y alto índice glucémico (LF) (Giardina y col., 2019). Observaron una regulación negativa de let-7c después de la intervención con LGI, además, let-7c circulante se asoció positivamente con cambios en colesterol total, triglicéridos y C-HDL, sugiriendo que estos cambios podrían contribuir a mejorar el perfil lipídico por medio de la inhibición de la HMG-CoA (Giardina y col., 2019). Por otra parte, Minin y col., han sugerido a let-7c como biomarcador de aterosclerosis subclínica en individuos con hipertensión, debido a su aumento de 3.8 veces más en participantes con placa aterosclerótica en comparación con aquellos sin placa (Minin y col., 2021).

Por lo anterior, se sugiere realizar más estudios de la expresión de let-7c en tejido y circulantes en diferentes estados patológicos debido que se han involucrado de múltiples procesos (Alexandrov y col., 2018). Con la finalidad de comprender mejor el rol que juegan los objetivos de let-7c, Pérez-Villarreal y col., realizaron un análisis *in*

silico que dio a conocer los 20 procesos biológicos en los que participan los objetivos de este miRNA, con mayor asociación en la vía de AGE/RAGE asociada a las complicaciones de la diabetes tipo 2 (Pérez-Villarreal y col., 2022). Tomando en cuenta que let-7c podría regular genes diana implicados en los eventos de la cascada de señalización de RAGE activada por AGEs, como la PIK3CA, la cual codifica la subunidad catalítica p110 α del PI3K que, a través de su papel en la vía PI3K/Akt, es un importante regulador de funciones celulares como la apoptosis, angiogénesis, proliferación y metabolismo (Lai y col., 2015).

Otros de los objetivos de let-7c-5p con participación en la vía AGE/RAGE son Caspasa-3 (CASP3) e IL-6 (Chen & Wang, 2020). La primera es una proteasa esencial en el desarrollo normal del cerebro e importante en otros procesos apoptóticos siendo específica para el estímulo de muerte, tipo de célula o tejido, y la segunda una citocina inducida por NF- κ B que contribuye a la inflamación (Juraneck y col., 2022; Porter & Jänicke, 1999).

Cabe destacar que no hay estudios que hayan reportado la relación de let-7c con la vía AGE/RAGE, sin embargo, algunas investigaciones han documentado las concentraciones de AGEs en población de SD. En 1998, Odetti y col., documentaron por primera vez el daño glucoxidativo en corteza cerebral de fetos con diagnóstico de SD (n=8) y controles (n=4) de 18-20 semanas de gestación (Odetti y col., 1998). Este grupo de investigación evaluó las concentraciones de dos AGEs específicos, pirralina y pentosidina, pertenecientes al grupo de no fluorescentes y fluorescentes, respectivamente, donde ambas moléculas se encontraron significativamente elevadas comparado con el grupo CTRL (Odetti y col., 1998). Estos compuestos se acumulan

generalmente durante el envejecimiento, mientras que el complejo AGE/RAGE estimula la NADPH oxidasa que genera directamente especies reactivas de oxígeno lo que demuestra que el aumento del estrés oxidativo cerebral se produce en etapas muy tempranas del SD, además, contribuye a un desarrollo intelectual reducido, así como un mayor riesgo de deterioro cognitivo a una edad anticipada respecto a las personas sin SD, por lo que la acumulación temprana de AGEs representa un potencial papel adverso en el desarrollo cerebral pre y postnatal (Steenbeke y col., 2021; Thiel & Fowkes, 2005).

Por otro lado, Pallardó y col., estudiaron las concentraciones plasmáticas de glioxal (GL) y metilglioxal (MG), reconocidos por ser precursores de los AGEs, en pacientes con SD (n=32) y sujetos sanos (n=67) de amplio rango de edad, de dos meses a 57 años (Pallardó y col., 2006). El comportamiento de estas moléculas difirió en los subgrupos de edad, ya que para GL se observó un aumento significativo en los pacientes < 15 años con SD frente al grupo CTRL, mientras que, MG se observó significativamente mayor en la población sana de manera global y en el subgrupo ≥ 15 años en contraste con SD ($p=0.004$ y $p=0.008$, respectivamente) (Pallardó y col., 2006). Estos resultados contrastantes pueden deberse al origen de la molécula: ya que glioxal surge mayormente por oxidación de carbohidratos, mientras que MG se produce principalmente de la degradación no enzimática de triosofosfatos (Pallardó y col., 2006).

Años más tarde, Campos y cols., evaluaron las concentraciones urinarias de biomarcadores oxidativos en niños, adolescentes y adultos con SD (Campos y col., 2011a, 2011b). La población pediátrica se dividió en dos grupos, < 10 años y 10 a 14

años, observando que de manera global las concentraciones de AGEs expresados en UAF/mg Cr permanecieron sin cambios, sin embargo, se encontraron significativamente elevadas en el subgrupo < 10 años con SD en contraste a la población sin la condición ($p < 0.05$) (Campos y col., 2011b). Consistentemente, en los adolescentes de 15-19 años las concentraciones de AGEs fueron mayores en SD comparado con los CTRL de la misma edad, además, en las personas sin SD estas moléculas se relacionaron positivamente con la edad (15 a 59 años) como normalmente se espera que suceda (Campos y col., 2011a).

Adicionalmente, en la población euploide adulta estas moléculas han sido captadas en mayor concentración en condiciones patológicas como diabetes respecto a una población CTR, incluso niveles significativamente más altos en DM2 que en la DM1 (Grzebyk y col., 2013; Kalousová y col., 2002). También en pacientes con NAFLD se ha documentado un incremento significativo de AGEs fluorescentes totales, pentosidina, y CML en comparación con los controles ($p < 0.05$) (Palma-Duran y col., 2018). Por otra parte, los niveles de CML, un tipo de AGEs no fluorescentes se han observado disminuidos en adolescentes en un 20% comparado con las concentraciones promedio de los adultos, debido a que se encuentra relacionado con la edad, además, se asocia positivamente con la sensibilidad a la insulina y negativamente con IL-6, la presencia de dislipidemia y adiposidad. (Accacha y col., 2013).

Resulta interesante que a pesar de observar una gran diferencia de AGEs entre los individuos de grupo CTRL y SD en nuestro estudio ($p < 0.001$), cuando se analizó por subgrupo de peso el comportamiento fue similar al grupo global, es decir, no se

observaron diferencias de las concentraciones de AGEs entre NP y Sp/Ob en ambos grupos, por lo que el aumento de estas moléculas se debe más a la condición trisómica *per se* que al estado de peso. Otras investigaciones han informado niveles significativamente elevados de AGEs totales y específicos como CML en niños y adolescentes con NP respecto a sus homólogos con Ob (Rodríguez-Mortera y col., 2019; Sebeková y col., 2009).

Por otra parte, los AGEs se relacionaron positiva y negativamente con la HbA1c y glucosa, respectivamente, en nuestra población control. Este comportamiento puede explicarse debido que la HbA1c es un producto intermedio de la formación de AGEs, que se genera después del reordenamiento estructural de las bases de Schiff formando esta cetoamina estable y de manera afín esta asociación se ha observado en otros grupos de estudio (Banser y col., 2016; Kalousová y col., 2002). En el subgrupo SD Sp/Ob también se correlacionó positivamente con la HbA1c y negativamente con el colesterol total y C-HDL. Contrario a lo que observamos, en condiciones patológicas como en la diabetes 1 y 2, sobrepeso y obesidad la relación de AGEs y variables del perfil lipídico la relación se encuentra positiva (Chang y col., 2011; Corica y col., 2019; Kalousová y col., 2002).

Hasta el momento, los reportes de las concentraciones de sRAGE son de población euploide. Diversos estudios concuerdan en que los niños y adolescentes con Sp/Ob existe una alteración de la homeostasis oxidativa expresada por concentraciones significativamente menores de sRAGE, respecto a una población NP (Corica y col., 2019; Gurecká y col., 2016; Rodríguez-Mortera y col., 2019; Vega-Cárdenas y col., 2023). En nuestra población, los individuos sin la condición tuvieron

1.6 veces más sRAGE que los SD. Es decir, la población con SD presenta menor efecto protector, debido que sRAGE puede unirse competitivamente a los ligandos de AGEs, impidiendo así la unión a RAGE en la superficie celular (Vekic y col., 2023). De esta manera, sRAGE contribuye a la eliminación de AGEs, en lugar de promover la inflamación y previene el daño a los tejidos sistémicos (Snelson y col., 2022).

La metaloproteasa ADAM10 participa en la escisión proteolítica que da origen a una de las isoformas de sRAGE (cRAGE) y se encontró estimulada por insulina en un modelo in vitro (Lee y col., 2015). Así mismo, las concentraciones séricas de ADAM10 aumentaron en los pacientes con DM1 y se asoció significativamente con los niveles séricos de cRAGE, demostrando que en un esfuerzo por compensar el estado proinflamatorio en DM1, ADAM10 podría estar regulando RAGE (Lee y col., 2015). Por otro lado, en niños y adolescentes con tiroiditis de Hashimoto recién diagnosticada, los niveles de sRAGE disminuyeron significativamente en comparación con los sujetos sanos ($p=0.034$), sugiriendo que la reducción del receptor soluble es producto de la autoinmunidad por sí misma, además tienen mayor riesgo de sufrir daño oxidativo (Aversa y col., 2021).

sRAGE se relacionó positivamente con circunferencia de cintura y cadera en el grupo con SD de nuestro estudio, contrario a los hallazgos de Accacha y col., donde el receptor soluble se asoció negativamente con la adiposidad (Accacha y col., 2013). En este mismo sentido, en nuestro grupo CTRL, sRAGE se correlacionó inversamente con parámetros lipídicos, contrario a lo observado por Flores-Ramírez y col., donde se asoció positivamente con la relación triglicéridos/C-HDL en niños con Ob (Flores-Ramírez y col., 2023). Palma-Durán y col., en un estudio de casos y controles ($n=58$)

con NAFLD, el sRAGE se relacionó negativamente con biomarcadores inflamatorios como la proteína C-reactiva de alta sensibilidad, TNF- α y HOMA-IR, mientras que el eje AGEs/sRAGE, además de asociarse positivamente con los biomarcadores mencionados, se encontró 4 veces más aumentado en los casos, mientras que en nuestro estudio aumentó 2.9 veces más en la población con SD en comparación con la población CTRL (Palma-Duran y col., 2018).

En este mismo contexto, el eje AGEs/sRAGE, se sugiere como un importante biomarcador de riesgo universal para la enfermedad renal terminal, y los altos niveles se han relacionado con la presencia de Sp/Ob en niños y adolescentes, similar a lo documentado en adultos (Corica y col., 2019; Prasad y col., 2016). La evidencia sugiere que el sistema AGE/RAGE una papel relevante del en el desarrollo de resistencia a la insulina en personas con obesidad, debido a que los AGEs pueden inhibir la absorción de glucosa en los adipocitos a través de la generación de ROS intracelulares y la siguiente expresión de la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1) en adipocitos (Unoki & Yamagishi, 2008). Por otra parte, en una cohorte de 3,889 adultos de la población general holandesa, el sistema AGE/RAGE se asoció con los procesos fisiopatológicos de deterioro cognitivo y demencia, mientras que sRAGE se relacionó con una menor prevalencia de demencia (Chen y col., 2021). Además, los AGEs pueden contribuir a los efectos tóxicos del péptido β -amiloide, independientemente de la unión con RAGE, mediante la modificación y el entrecruzamiento de proteínas (Li y col., 2013).

Resulta interesante la correlación positiva entre AGE y sRAGE en la población eugénica, mientras que en los individuos SD no ocurrió. Esto puede explicarse

mediante la participación de la β -catenina, ya que es activada por el intercepto AGE/RAGE, resultando en la separación de la unión de adhesión entre VE-cadherina/ β -catenina/ α -catenina para su posterior acumulación y translocarse al núcleo, donde finalmente se une con el factor de células T / factor potenciador linfoide (TCF/LEF) y contribuye a la regulación positiva de ADAM10, favoreciendo una mayor escisión proteolítica de RAGE a cRAGE (Weng y col., 2021). Sin embargo, se desconoce el mecanismo que puede subyacer de la TS21.

Por primera vez, se ha analizado el comportamiento de sRAGE en población pediátrica con SD, además, de la fuerte asociación de marcadores bioquímicos con AGEs, sRAGE y el eje AGEs/sRAGE. La HbA1c muestra ser un fuerte predictor de los niveles de AGEs, sRAGE y el eje AGEs/sRAGE en la población pediátrica con SD, aún en rangos normales. Esto demuestra la importancia del monitoreo del perfil glucémico aún sin la presencia de Sp/Ob. Nuestros resultados apoyan la teoría de que el efecto de la dosis génica *per se* contribuye al desequilibrio bioquímico aún sin la presencia de enfermedades.

XI. CONCLUSIONES

11.1. Conclusión general

La población con SD presenta un mayor riesgo de desarrollar dislipidemias, principalmente triglicéridos altos y C-HDL bajo, así como sobrepeso u obesidad. Por ello es necesario vigilar el perfil lipídico como una prioridad en este grupo de personas.

Existe una mayor relación del eje AGEs/sRAGE asociada al síndrome de Down, que podría mitigar el efecto protector contra los procesos inflamatorios y contribuir al desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas.

11.2. Conclusiones específicas

- El 39% de los niños y adolescentes con SD presentaron Sp/Ob, un valor por arriba que en población eugénica.
- Las dislipidemias más prevalentes en la población SD fueron hipertrigliceridemia y C-HDL bajo, independientemente del peso.
- Los niños y adolescentes con SD presentan 3 veces más riesgo de IAP que el grupo CTRL.
- Más del 50% de la población con SD presenta riesgo alto de IAP.
- Se observó un aumento significativo de AGEs en el grupo SD frente al CTRL de 1.5 veces más de manera general y en los subgrupos según el peso corporal.
- La población con SD presenta concentraciones significativamente menores de sRAGE respecto a la población CTRL, 1.5 veces menos a nivel global, mientras

que en la estratificación por peso fue 1.8 y 1.4 veces menos en Np y Sp/Ob, respectivamente.

- La relación AGEs/sRAGE es 3 veces mayor en la población SD que en el grupo CTRL a nivel global, mientras que a nivel de subgrupo según el peso corporal es 3 y 2.3 veces mayor en presencia de Np y Sp/Ob, respectivamente.
- La HbA1c es un importante predictor del aumento de AGEs y sRAGE en población con SD.

XII. PERSPECTIVAS DEL PROYECTO

Los resultados obtenidos fueron a partir de un grupo etario de preescolares hasta adolescentes, sin embargo, estos marcadores pueden comportarse de manera diferente en otras etapas del desarrollo y en presencia de enfermedades, por lo que resultará importante incluir otras edades. También será importante medir los AGEs y sRAGE en otros fluidos como en orina y su relación con la función renal, debido al riesgo de enfermedades renales. Esto abrirá nuevas perspectivas terapéuticas para mejorar el estado de salud de las personas con SD, así como el tratamiento con dietas bajas en AGEs e intervenciones con sRAGE que contribuya a mitigar el estrés oxidativo.

XIII. BIBLIOGRAFÍA

- Accacha, S., Rosenfeld, W., Jacobson, A., Michel, L., Schnurr, F. J., Shelov, S., Ten, S., Boucher-Berry, C., Carey, D. E., Speiser, P. W., Lowell, B., Conroy, R., Klein, M., Fennoy, I., Rapaport, R., y Rosenbaum, M. (2013). Plasma Advanced Glycation End Products (AGEs), Receptors for AGEs and Their Correlation with Inflammatory Markers in Middle School-Age Children. *Hormone Research in Paediatrics*, 80(5), 318-327. <https://doi.org/10.1159/000354831>
- Adelekan, T., Magge, S., Shults, J., Stallings, V., y Stettler, N. (2012). Lipid profiles of children with Down syndrome compared with their siblings. *Pediatrics*, 129(6), e1382-1387. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-1262>
- Akhtar, M. M., Micolucci, L., Islam, M. S., Olivieri, F., y Procopio, A. D. (2016). Bioinformatic tools for microRNA dissection. *Nucleic Acids Research*, 44(1), 24-44. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1221>
- Alexandrov, P. N., Percy, M. E., y Lukiw, W. J. (2018). Chromosome 21-Encoded microRNAs (mRNAs): Impact on Down's Syndrome and Trisomy-21 Linked Disease. *Cellular and molecular neurobiology*, 38(3), 769-774. <https://doi.org/10.1007/s10571-017-0514-0>
- Alipoor, S. D., Adcock, I. M., Garssen, J., Mortaz, E., Varahram, M., Mirsaedi, M., y Velayati, A. (2016). The roles of miRNAs as potential biomarkers in lung diseases. *European Journal of Pharmacology*, 791, 395-404. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.09.015>
- Antonarakis, S. E. (2017). Down syndrome and the complexity of genome dosage imbalance. *Nature Reviews Genetetics*, 18(3), 147-163. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.154>
- Antonarakis, S. E., Lyle, R., Dermitzakis, E. T., Reymond, A., y Deutsch, S. (2004). Chromosome 21 and Down syndrome: from genomics to pathophysiology. *Nature Reviews Genetics*, 5(10), 725-738. <https://doi.org/10.1038/nrg1448>
- Antonarakis., Skotko, B. G., Rafii, M. S., Strydom, A., Pape, S. E., Bianchi, D. W., Sherman, S. L., y Reeves, R. H. (2020). Down syndrome. *Nature reviews. Disease primers*, 6(1), 9-9. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0143-7>
- Arslanian, S., Bacha, F., Grey, M., Marcus, M. D., White, N. H., y Zeitler, P. (2018). Evaluation and Management of Youth-Onset Type 2 Diabetes: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 41(12), 2648-2668. <https://doi.org/10.2337/dci18-0052>
- Artioli, T. (2017). Understanding obesity in Down's syndrome children. *Journal of Obesity and Metabolism*, 1(1), 3. https://www.researchgate.net/profile/Thiago-Artioli/publication/326262510_Understanding_obesity_in_Down_Syndrome_children/links/5b42a041aca2728a0d653df0/Understanding-obesity-in-Down-Syndrome-children.pdf
- Asim, A., y Agarwal, S. (2021). Congenital heart defects among Down's syndrome cases: an updated review from basic research to an emerging diagnostics technology and genetic counselling. *Journal of Genetics*, 100, 45. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34282736/>

- Asim, A., Kumar, A., Muthuswamy, S., Jain, S., y Agarwal, S. (2015). "Down syndrome: an insight of the disease". *Journal of Biomedical Science*, 22(1), 41. <https://doi.org/10.1186/s12929-015-0138-y>
- Aversa, T., Ruggeri, R. M., Corica, D., Cristani, M. T., Pepe, G., Vicchio, T. M., Alibrandi, A., Trimarchi, F., Cannavò, S., Pajno, G. B., y Wasniewska, M. G. (2021). Serum Levels of Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products Are Reduced in Euthyroid Children with Newly Diagnosed Hashimoto's Thyroiditis: A Pilot Study. *Hormone Research in Paediatrics*, 94(3-4), 144-150. <https://doi.org/10.1159/000517341>
- Banser, A., Naafs, J. C., Hoorweg-Nijman, J. J., van de Garde, E. M., y van der Vorst, M. M. (2016). Advanced glycation end products, measured in skin, vs. HbA1c in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes*, 17(6), 426-432. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/pedi.12311>
- Bao, M. H., Feng, X., Zhang, Y. W., Lou, X. Y., Cheng, Y., y Zhou, H. H. (2013). Let-7 in cardiovascular diseases, heart development and cardiovascular differentiation from stem cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(11), 23086-23102. <https://doi.org/10.3390/ijms141123086>
- Bartel, D. P. (2004). MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *cell*, 116, 281–297.
- Basil, J. S., Santoro, S. L., Martin, L. J., Healy, K. W., Chini, B. A., y Saal, H. M. (2016). Retrospective Study of Obesity in Children with Down Syndrome. *Journal of Pediatrics*, 173, 143-148. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.02.046>
- Bertapelli, F., Pitetti, K., Agiovlasis, S., y Guerra-Junior, G. (2016). Overweight and obesity in children and adolescents with Down syndrome—prevalence, determinants, consequences, and interventions: A literature review. *Research in Developmental Disabilities*, 57, 181-192. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ridd.2016.06.018>
- Bhaskaran, M., y Mohan, M. (2014). MicroRNAs: history, biogenesis, and their evolving role in animal development and disease. *Veterinary Pathology*, 51(4), 759-774. <https://doi.org/10.1177/0300985813502820>
- Bibiloni Mdel, M., Salas, R., Novelo, H. I., Villarreal, J. Z., Sureda, A., y Tur, J. A. (2015). Serum lipid levels and dyslipidaemia prevalence among 2-10 year-old Northern Mexican children. *PLoS One*, 10(3), e0119877. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119877>
- Boato, E., Melo, G., Filho, M., Moresi, E., Lourenço, C., y Tristão, R. (2022). The Use of Virtual and Computational Technologies in the Psychomotor and Cognitive Development of Children with Down Syndrome: A Systematic Literature Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(5). <https://doi.org/10.3390/ijerph19052955>
- Brás, A., Rodrigues, A. S., Gomes, B., y Rueff, J. (2018). Down syndrome and microRNAs. *Biomedical reports*, 8(1), 11-16. <https://doi.org/10.3892/br.2017.1019>
- Brennan, E., Wang, B., McClelland, A., Mohan, M., Marai, M., Beuscart, O., Derouiche, S., Gray, S., Pickering, R., Tikellis, C., de Gaetano, M., Barry, M., Belton, O., Ali-Shah, S. T., Guiry, P., Jandeleit-Dahm, K. A. M., Cooper, M. E., Godson, C., y Kantharidis, P. (2017). Protective Effect of let-7 miRNA Family in Regulating

- Inflammation in Diabetes-Associated Atherosclerosis. *Diabetes*, 66(8), 2266-2277. <https://doi.org/10.2337/db16-1405>
- Buczyńska, A., Sidorkiewicz, I., Ławicki, S., Krętowski, A. J., y Zbucka-Krętowska, M. (2021). Prenatal Screening of Trisomy 21: Could Oxidative Stress Markers Play a Role? *Journal of Clinical Medicine*, 10(11). <https://doi.org/10.3390/jcm10112382>
- Bull, M. J. (2011). Health Supervision for Children With Down Syndrome. *Pediatrics*, 128(2), 393-406. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-1605>
- Bull, M. J. (2020). Down Syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 382(24), 2344-2352. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1706537>
- Buonuomo, P. S., Bartuli, A., Mastrogiorgio, G., Vittucci, A., Di Camillo, C., Bianchi, S., Pires Marafon, D., Villani, A., y Valentini, D. (2016). Lipid profiles in a large cohort of Italian children with Down syndrome. *European Journal of Medical Genetics*, 59(8), 392-395. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.06.005>
- Campos, C., Guzmán, R., López-Fernández, E., y Casado, Á. (2011a). Evaluation of urinary biomarkers of oxidative/nitrosative stress in adolescents and adults with Down syndrome. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1812(7), 760-768. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.03.013>
- Campos, C., Guzmán, R., López-Fernández, E., y Casado, Á. (2011b). Evaluation of urinary biomarkers of oxidative/nitrosative stress in children with Down syndrome. *Life Sciences*, 89(17-18), 655-661. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2011.08.006>
- CDC, C. f. D. C. a. P. (2022). *Facts about Down Syndrome*. <https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/downsyndrome.html>
- Chang, J. B., Chu, N. F., Syu, J. T., Hsieh, A. T., y Hung, Y. R. (2011). Advanced glycation end products (AGEs) in relation to atherosclerotic lipid profiles in middle-aged and elderly diabetic patients. *Lipids in Health and Disease*, 10, 228. <https://doi.org/10.1186/1476-511x-10-228>
- Chen, J., Mooldijk, S. S., Licher, S., Waqas, K., Ikram, M. K., Uitterlinden, A. G., Zillikens, M. C., y Ikram, M. A. (2021). Assessment of Advanced Glycation End Products and Receptors and the Risk of Dementia. *JAMA Network Open*, 4(1), e2033012. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.33012>
- Chen, Y., y Wang, X. (2020). miRDB: an online database for prediction of functional microRNA targets. *Nucleic Acids Research*, 48(D1), D127-d131. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz757>
- Chong, M. M., Zhang, G., Cheloufi, S., Neubert, T. A., Hannon, G. J., y Littman, D. R. (2010). Canonical and alternate functions of the microRNA biogenesis machinery. *Genes and Development*, 24(17), 1951-1960. <https://doi.org/10.1101/gad.1953310>
- Chuah, Y. K., Basir, R., Talib, H., Tie, T. H., y Nordin, N. (2013). Receptor for advanced glycation end products and its involvement in inflammatory diseases. *International journal of inflammation*, 2013, 403460-403460. <https://doi.org/10.1155/2013/403460>

- Cominetti, O., Hosking, J., Jeffery, A., Pinkney, J., y Martin, F. P. (2020). Contributions of Fat and Carbohydrate Metabolism to Glucose Homeostasis in Childhood Change With Age and Puberty: A 12-Years Cohort Study (EARLYBIRD 77). *Frontiers in Nutrition*, 7, 139. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00139>
- Coppola, A., Romito, A., Borel, C., Gehrig, C., Gagnebin, M., Falconnet, E., Izzo, A., Altucci, L., Banfi, S., Antonarakis, S. E., Minchiotti, G., y Cobellis, G. (2014). Cardiomyogenesis is controlled by the miR-99a/let-7c cluster and epigenetic modifications. *Stem Cell Research*, 12(2), 323-337. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.scr.2013.11.008>
- Corica, D., Aversa, T., Ruggeri, R. M., Cristani, M., Alibrandi, A., Pepe, G., De Luca, F., y Wasniewska, M. (2019). Could AGE/RAGE-Related Oxidative Homeostasis Dysregulation Enhance Susceptibility to Pathogenesis of Cardio-Metabolic Complications in Childhood Obesity? *Front Endocrinol (Lausanne)*, 10, 426. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00426>
- CUSABIO. (2023). *AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications*. <https://www.cusabio.com/pathway/AGE-RAGE-signaling-pathway-in-diabetic-complications.html#:~:text=The%20Function%20of%20AGE%2DRAGE%20Si gnaling%20Pathway&text=The%20binding%20of%20AGE%20to,damage%20t o%20cells%20and%20tissues>
- de la Cruz-Ares, S., Cardelo, M. P., Gutiérrez-Mariscal, F. M., Torres-Peña, J. D., García-Rios, A., Katsiki, N., Malagón, M. M., López-Miranda, J., Pérez-Martínez, P., y Yubero-Serrano, E. M. (2020). Endothelial Dysfunction and Advanced Glycation End Products in Patients with Newly Diagnosed Versus Established Diabetes: From the CORDIOPREV Study. *Nutrients*, 12(1). <https://doi.org/10.3390/nu12010238>
- de la Piedra, M. J., Alberti, G., Cerda, J., Cárdenas, A., Paul, M. A., y Lizama, M. (2017). Alta frecuencia de dislipidemias en niños y adolescentes con Síndrome de Down. *Revista chilena de pediatría*, 88, 595-601. http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062017000500004&nrm=iso
- Díaz C., y Luna P. (2016). Productos finales de glicación avanzada en la enfermedad cardiovascular como complicación de la diabetes [10.1016/j.mei.2016.02.002]. *Revista de Medicina e Investigación*, 4(1), 52-57. <https://doi.org/10.1016/j.mei.2016.02.002>
- DIF, S. N. (2020). *Día Mundial del Síndrome de Down*. [https://www.gob.mx/difnacional/documentos/dia-mundial-del-sindrome-de-down-238643#:~:text=A%20nivel%20mundial%2C%20se%20estima,total\)%20con%20s%C3%ADndrome%20de%20Down.](https://www.gob.mx/difnacional/documentos/dia-mundial-del-sindrome-de-down-238643#:~:text=A%20nivel%20mundial%2C%20se%20estima,total)%20con%20s%C3%ADndrome%20de%20Down.)
- Dozio, E., Ambrogi, F., de Cal, M., Vianello, E., Ronco, C., y Corsi Romanelli, M. M. (2018). Role of the Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products (sRAGE) as a Prognostic Factor for Mortality in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients. *Mediators of Inflammation*, 2018, 1347432. <https://doi.org/10.1155/2018/1347432>
- Dozio, E., Vettoretti, S., Caldiroli, L., Nerini-Molteni, S., Tacchini, L., Ambrogi, F., Messa, P., y Corsi Romanelli, M. M. (2020). Advanced Glycation End Products

- (AGE) and Soluble Forms of AGE Receptor: Emerging Role as Mortality Risk Factors in CKD. *Biomedicines*, 8(12). <https://doi.org/10.3390/biomedicines8120638>
- Elton, T. S., Sansom, S. E., y Martin, M. M. (2010). Trisomy-21 gene dosage over-expression of miRNAs results in the haploinsufficiency of specific target proteins. *RNA biology*, 7(5), 540-547. <https://doi.org/10.4161/rna.7.5.12685>
- Erusalimsky, J. D. (2021). The use of the soluble receptor for advanced glycation-end products (sRAGE) as a potential biomarker of disease risk and adverse outcomes. *Redox Biology*, 42, 101958. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101958>
- Flores-Ramírez, A. G., Ibarra-Reynoso, L. d. R., y Garay-Sevilla, M. E. (2023). Receptor soluble para productos finales de glicación avanzada y perfil lipídico como marcadores de riesgo cardiovascular en niños con obesidad. *Gaceta médica de México*, 159(1), 10-16. <https://doi.org/https://doi.org/10.24875/gmm.22000200>
- García-de la Puente, S., Flores-Arizmendi, K. A., Delgado-Montemayor, M. J., y Vargas-Robledo, T. T. (2021). Lipid profile of Mexican children with Down syndrome. *BMC Pediatrics*, 21(1), 77. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02542-1>
- Garlet, T. R., Parisotto, E. B., de Medeiros, G. d. S., Pereira, L. C. R., Moreira, E. A. d. M., Dalmarco, E. M., Dalmarco, J. B., y Wilhelm Filho, D. (2013). Systemic oxidative stress in children and teenagers with Down syndrome. *Life Sciences*, 93(16), 558-563. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.08.017>
- Giardina, S., Hernández-Alonso, P., Díaz-López, A., Salas-Huetos, A., Salas-Salvadó, J., y Bulló, M. (2019). Changes in circulating miRNAs in healthy overweight and obese subjects: Effect of diet composition and weight loss. *Clinical Nutrition*, 38(1), 438-443. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.11.014>
- Gill, V., Kumar, V., Singh, K., Kumar, A., y Kim, J.-J. (2019). Advanced Glycation End Products (AGEs) May Be a Striking Link Between Modern Diet and Health. *Biomolecules*, 9(12), 888. <https://doi.org/10.3390/biom9120888>
- Goldberg, T., Cai, W., Peppas, M., Dardaine, V., Baliga, B. S., Urbarrí, J., y Vlassara, H. (2004). Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 104(8), 1287-1291. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2004.05.214>
- González-Agüero, A., Ara, I., Moreno, L. A., Vicente-Rodríguez, G., y Casajús, J. A. (2011). Fat and lean masses in youths with Down syndrome: Gender differences. *Research in Developmental Disabilities*, 32(5), 1685-1693. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ridd.2011.02.023>
- Gonzalo-Calvo, D., Barroeta, I., Nan, M. N., Rives, J., Garzón, D., Carmona-Iragui, M., Benejam, B., Videla, L., Fernández, S., Altuna, M., Valdeneu, S., Blesa, R., Lleó, A., Blanco-Vaca, F., Fortea, J., y Tondo, M. (2020). Evaluation of biochemical and hematological parameters in adults with Down syndrome. *Scientific Reports*, 10(1), 13755. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70719-2>
- Gross, S., van Ree, R. M., Oterdoom, L. H., de Vries, A. P., van Son, W. J., de Jong, P. E., Navis, G. J., Zuurman, M. W., Bierhaus, A., y Gans, R. O. (2007). Low levels of sRAGE are associated with increased risk for mortality in renal

- transplant recipients. *Transplantation*, 84(5), 659-663.
<https://doi.org/10.1097/01.tp.0000280556.16275.2a>
- Grzebyk, E., Knapik-Kordecka, M., y Piwowar, A. (2013). Advanced glycation end-products and cathepsin cysteine protease in type 2 diabetic patients. *Polish Archives of Internal Medicine*, 123(7-8), 364-370.
<https://doi.org/10.20452/pamw.1821>
- Guerin-Dubourg, A., Cournot, M., Planesse, C., Debussche, X., Meilhac, O., Rondeau, P., y Bourdon, E. (2017). Association between Fluorescent Advanced Glycation End-Products and Vascular Complications in Type 2 Diabetic Patients. *Biomed Research International*, 2017, 7989180. <https://doi.org/10.1155/2017/7989180>
- Gurecká, R., Koborová, I., Csongová, M., Šebek, J., y Šebeková, K. (2016). Correlation among soluble receptors for advanced glycation end-products, soluble vascular adhesion protein-1/semicarbazide-sensitive amine oxidase (sVAP-1) and cardiometabolic risk markers in apparently healthy adolescents: a cross-sectional study. *Glycoconjugate Journal*, 33(4), 599-606.
<https://doi.org/10.1007/s10719-016-9696-9>
- Huang, Y. N., Huang, J. Y., Wang, C. H., y Su, P. H. (2023). Long-Term Non-Congenital Cardiac and Renal Complications in Down Syndrome: A Study of 32,936 Patients. *Children (Basel)*, 10(8). <https://doi.org/10.3390/children10081351>
- Hudson, B. I., Carter, A. M., Harja, E., Kalea, A. Z., Arriero, M., Yang, H., Grant, P. J., y Schmidt, A. M. (2008). Identification, classification, and expression of RAGE gene splice variants. *Faseb journal*, 22(5), 1572-1580.
<https://doi.org/10.1096/fj.07-9909com>
- Isoyama, N., Leurs, P., Qureshi, A. R., Bruchfeld, A., Anderstam, B., Heimbürger, O., Bárány, P., Stenvinkel, P., y Lindholm, B. (2015). Plasma S100A12 and soluble receptor of advanced glycation end product levels and mortality in chronic kidney disease Stage 5 patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 30(1), 84-91.
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfu259>
- Izzo, A., Manco, R., de Cristofaro, T., Bonfiglio, F., Cicatiello, R., Mollo, N., De Martino, M., Genesio, R., Zannini, M., Conti, A., y Nitsch, L. (2017). Overexpression of Chromosome 21 miRNAs May Affect Mitochondrial Function in the Hearts of Down Syndrome Fetuses. *International Journal of Genomics*, 2017, 8737649-8737649. <https://doi.org/10.1155/2017/8737649>
- Izzo, A., Mollo, N., Nitti, M., Paladino, S., Cali, G., Genesio, R., Bonfiglio, F., Cicatiello, R., Barbato, M., Sarnataro, V., Conti, A., y Nitsch, L. (2018). Mitochondrial dysfunction in down syndrome: molecular mechanisms and therapeutic targets. *Molecular Medicine*, 24(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s10020-018-0004-y>
- Jensen, L. J., Flyvbjerg, A., y Bjerre, M. (2015). Soluble Receptor for Advanced Glycation End Product: A Biomarker for Acute Coronary Syndrome. *Biomed Research International*, 2015, 815942. <https://doi.org/10.1155/2015/815942>
- Jiménez, L., Cerda, J., Alberti, G., y Lizama, M. (2015). Malnutrición por exceso: alta frecuencia de sobrepeso y obesidad en escolares chilenos con síndrome de Down. *Revista médica de Chile*, 143, 451-458.
http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872015000400006&nrm=iso

- John, S. T., Gayathri, K., y Sahasranam, K. V. (2022). Cytogenetic Patterns, Congenital Heart Disease, and Thyroid Dysfunction in Children with Down Syndrome. *The Journal of Pediatrics*, 245, 196-200. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2022.01.034>
- Juranek, J., Mukherjee, K., Kordas, B., Załęcki, M., Korytko, A., Zglejc-Waszak, K., Szuszkiewicz, J., y Banach, M. (2022). Role of RAGE in the Pathogenesis of Neurological Disorders. *Neuroscience Bulletin*, 38(10), 1248-1262. <https://doi.org/10.1007/s12264-022-00878-x>
- Kalousová, M., Jáchymová, M., Mestek, O., Hodková, M., Kazderová, M., Tesar, V., y Zima, T. (2007). Receptor for advanced glycation end products--soluble form and gene polymorphisms in chronic haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 22(7), 2020-2026. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm050>
- Kalousová, M., Skrha, J., y Zima, T. (2002). Advanced glycation end-products and advanced oxidation protein products in patients with diabetes mellitus. *Physiological research*, 51(6), 597-604. https://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/51/51_597.pdf
- Kanehisa, M. (2019). Toward understanding the origin and evolution of cellular organisms. *Protein science : a publication of the Protein Society*, 28(11), 1947-1951. <https://doi.org/10.1002/pro.3715>
- Kashima, A., Higashiyama, Y., Kubota, M., Kawaguchi, C., Takahashi, Y., y Nishikubo, T. (2014). Children with Down's syndrome display high rates of hyperuricaemia. *Acta Paediatrica*, 103(8), e359-364. <https://doi.org/10.1111/apa.12664>
- Kelly, A., Gidding, S. S., Walega, R., Cochrane, C., Clauss, S., Townsend, R. R., Xanthopoulos, M., Pipan, M. E., Zemel, B. S., Magge, S. N., y Cohen, M. S. (2019). Relationships of Body Composition to Cardiac Structure and Function in Adolescents With Down Syndrome are Different than in Adolescents Without Down Syndrome. *Pediatric Cardiology*, 40(2), 421-430. <https://doi.org/10.1007/s00246-018-2014-5>
- Khalid, M., Petroianu, G., y Adem, A. (2022). Advanced Glycation End Products and Diabetes Mellitus: Mechanisms and Perspectives. *Biomolecules*, 12(4). <https://doi.org/10.3390/biom12040542>
- Kim, Y.-K., Kim, B., y Kim, V. N. (2016). Re-evaluation of the roles of DROSHA, Exportin 5, and DICER in microRNA biogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(13), E1881-E1889.
- Kim, Y. (2023). Blood and Tissue Advanced Glycation End Products as Determinants of Cardiometabolic Disorders Focusing on Human Studies. *Nutrients*, 15(8). <https://doi.org/10.3390/nu15082002>
- Kosmopoulos, M., Drekolias, D., Zavras, P. D., Piperi, C., y Papavassiliou, A. G. (2019). Impact of advanced glycation end products (AGEs) signaling in coronary artery disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1865(3), 611-619. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.01.006>
- Krzesińska, A., Kłosowska, A., Sałaga-Zaleska, K., Ćwiklińska, A., Mickiewicz, A., Chyła, G., Wierzba, J., Jankowski, M., y Kuchta, A. (2022). Lipid Profile, Lp(a) Levels, and HDL Quality in Adolescents with Down Syndrome. *Journal of Clinical Medicine*, 11(15). <https://doi.org/10.3390/jcm11154356>

- Lai, K., Killingsworth, M. C., y Lee, C. S. (2015). Gene of the month: PIK3CA. *Journal of Clinical Pathology*, 68(4), 253-257. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-202885>
- Lavigne, J., Sharr, C., Elsharkawi, I., Ozonoff, A., Baumer, N., Brasington, C., Cannon, S., Crissman, B., Davidson, E., y Florez, J. C. (2017). Thyroid dysfunction in patients with Down syndrome: Results from a multi-institutional registry study. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 173(6), 1539-1545. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38219>
- Lee, A. C., Lam, J. K., Shiu, S. W., Wong, Y., Betteridge, D. J., y Tan, K. C. (2015). Serum Level of Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products Is Associated with A Disintegrin And Metalloproteinase 10 in Type 1 Diabetes. *PLoS One*, 10(9), e0137330. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137330>
- Lee, H., Han, S., Kwon, S. S., y Lee, D. (2016). Biogenesis and regulation of the let-7 miRNAs and their functional implications. *Protein & cell*, 7(2), 100-113. <https://doi.org/10.1007/s13238-015-0212-y>
- Lee, R. C., Feinbaum, R. L., y Ambros, V. (1993). The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*, 75(5), 843-854. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90529-y](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90529-y)
- Li, X. H., Du, L. L., Cheng, X. S., Jiang, X., Zhang, Y., Lv, B. L., Liu, R., Wang, J. Z., y Zhou, X. W. (2013). Glycation exacerbates the neuronal toxicity of β -amyloid. *Cell Death Dis*, 4(6), e673. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.180>
- Litwinowicz, K., Waszczuk, E., y Gamian, A. (2021). Advanced Glycation End-Products in Common Non-Infectious Liver Diseases: Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 13(10), 3370. <https://doi.org/10.3390/nu13103370>
- Liu, H., Chen, S., Sun, Q., Sha, Q., Tang, Y., Jia, W., Chen, L., Zhao, J., Wang, T., y Sun, X. (2022). Let-7c increases BACE2 expression by RNAa and decreases A β production. *American journal of translational research*, 14(2), 899-908. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35273693>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8902526/>
- Liu, H., Liu, K., Pei, L., Li, S., Zhao, J., Zhang, K., Zong, C., Zhao, L., Fang, H., Wu, J., Sun, S., Song, B., Xu, Y., y Gao, Y. (2021). Atherogenic Index of Plasma Predicts Outcomes in Acute Ischemic Stroke. *Front Neurol*, 12, 741754. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.741754>
- Loomis, S. J., Chen, Y., Sacks, D. B., Christenson, E. S., Christenson, R. H., Rebholz, C. M., y Selvin, E. (2017). Cross-sectional Analysis of AGE-CML, sRAGE, and esRAGE with Diabetes and Cardiometabolic Risk Factors in a Community-Based Cohort. *Clin Chem*, 63(5), 980-989. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.264135>
- Lu, T. X., y Rothenberg, M. E. (2018). MicroRNA. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 141(4), 1202-1207. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.034>
- Luchsinger, J. A., Pang, D., Krinsky-McHale, S. J., Schupf, N., Lee, J. H., Silverman, W., y Zigman, W. B. (2023). Obesity, diabetes and their metabolic correlates in middle-aged adults with Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, n/a(n/a). <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jir.13103>

- Ma, Y., Shen, N., Wicha, M. S., y Luo, M. (2021). The Roles of the Let-7 Family of MicroRNAs in the Regulation of Cancer Stemness. *Cells*, 10(9), 2415. <https://doi.org/10.3390/cells10092415>
- Maffeis, C., y Morandi, A. (2018). Body composition and insulin resistance in children. *Eur J Clin Nutr*, 72(9), 1239-1245. <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0239-2>
- Magge, S. N., Zemel, B. S., Pipan, M. E., Gidding, S. S., y Kelly, A. (2019). Cardiometabolic Risk and Body Composition in Youth With Down Syndrome. *Pediatrics*, 144(2). <https://doi.org/10.1542/peds.2019-0137>
- Maillard-Lefebvre, H., Boulanger, E., Daroux, M., Gaxatte, C., Hudson, B. I., y Lambert, M. (2009). Soluble receptor for advanced glycation end products: a new biomarker in diagnosis and prognosis of chronic inflammatory diseases. *Rheumatology*, 48(10), 1190-1196. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep199>
- Manfredo, J., Capone, G., Yanek, L., McCarter, R., Zemel, B., Kelly, A., y Magge, S. N. (2023). Cardiometabolic risk in young adults with Down syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 191(7), 1758-1768. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ajmg.a.63197>
- Matsumoto, T., Taguchi, K., y Kobayashi, T. (2021). Relationships between advanced glycation end products (AGEs), vasoactive substances, and vascular function. *Journal of smooth muscle research = Nihon Heikatsukin Gakkai kikanishi*, 57(0), 94-107. <https://doi.org/10.1540/jsmr.57.94>
- McGowan, H., Mirabella, V. R., Hamod, A., Karakhanyan, A., Mlynaryk, N., Moore, J. C., Tischfield, J. A., Hart, R. P., y Pang, Z. P. (2018). hsa-let-7c miRNA Regulates Synaptic and Neuronal Function in Human Neurons. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 10, 19-19. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2018.00019>
- Minin, E. O. Z., Paim, L. R., Lopes, E. C. P., Bueno, L. C. M., Carvalho-Romano, L. F. R. S., Marques, E. R., Vegian, C. F. L., Pio-Magalhães, J. A., Coelho-Filho, O. R., Sposito, A. C., Matos-Souza, J. R., Nadruz, W., y Schreiber, R. (2021). Association of Circulating miR-145-5p and miR-let7c and Atherosclerotic Plaques in Hypertensive Patients. *Biomolecules*, 11(12), 1840. <https://www.mdpi.com/2218-273X/11/12/1840>
- Mohr, A. M., y Mott, J. L. (2015). Overview of microRNA biology. *Seminars in liver disease*, 35(1), 3-11. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1397344>
- Molinari, P., Caldiroli, L., Dozio, E., Rigolini, R., Giubbilini, P., Romanelli, M. M. C., Messa, P., y Vettoretti, S. (2021). AGEs and sRAGE Variations at Different Timepoints in Patients with Chronic Kidney Disease. *Antioxidants (Basel)*, 10(12). <https://doi.org/10.3390/antiox10121994>
- Møller, N., y Jørgensen, J. O. L. (2009). Effects of Growth Hormone on Glucose, Lipid, and Protein Metabolism in Human Subjects. *Endocrine Reviews*, 30(2), 152-177. <https://doi.org/10.1210/er.2008-0027>
- Mulholland, E. J., Green, W. P., Buckley, N. E., y McCarthy, H. O. (2019). Exploring the Potential of MicroRNA Let-7c as a Therapeutic for Prostate Cancer. *Molecular therapy. Nucleic acids*, 18, 927-937. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.09.031>
- Muñoz-Carrillo, J. L., Vázquez-Alcaraz, S. J., Vargas-Barbosa, J. M., Ramos-Gracia, L. G., Alvarez-Barreto, I., Medina-Quiroz, A., y Díaz-Huerta, K. K. (2021). The

- Role of microRNAs in Pulp Inflammation. *Cells*, 10(8), 2142. <https://doi.org/10.3390/cells10082142>
- Nagyová, A., Sustrová, M., y Raslová, K. (2000). Serum lipid resistance to oxidation and uric acid levels in subjects with Down's syndrome. *Physiology Research*, 49(2), 227-231. https://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/49/49_227.pdf
- Nakashima, A., Carrero, J. J., Qureshi, A. R., Miyamoto, T., Anderstam, B., Bárány, P., Heimbürger, O., Stenvinkel, P., y Lindholm, B. (2010). Effect of circulating soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and the proinflammatory RAGE ligand (EN-RAGE, S100A12) on mortality in hemodialysis patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 5(12), 2213. <https://doi.org/10.2215/CJN.03360410>.
- Niegawa, T., Takitani, K., Takaya, R., Ishiro, M., Kuroyanagi, Y., Okasora, K., Minami, Y., Matsuda, T., y Tamai, H. (2017). Evaluation of uric acid levels, thyroid function, and anthropometric parameters in Japanese children with Down syndrome. *J Clin Biochem Nutr*, 61(2), 146-152. <https://doi.org/10.3164/jcfn.17-55>
- Nishino, T., Endo, S., Miyano, H., Takemasa, Y., Saito, M., Umeda, C., Tomii, Y., Watanabe, Y., Nakagawa, M., Kakegawa, D., y Fujinaga, S. (2021). Reference serum creatinine levels according to sex, age, and height in children with Down syndrome. *Eur J Pediatr*, 180(9), 2977-2983. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04078-z>
- Nowotny, K., Jung, T., Höhn, A., Weber, D., y Grune, T. (2015). Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Biomolecules*, 5(1), 194-222. <https://doi.org/10.3390/biom5010194>
- Nowotny, K., Schröter, D., Schreiner, M., y Grune, T. (2018). Dietary advanced glycation end products and their relevance for human health. *Ageing Res Rev*, 47, 55-66. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.06.005>
- O' Shea, M., O' Shea, C., Gibson, L., Leo, J., y Carty, C. (2018). The prevalence of obesity in children and young people with Down syndrome. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*, 31(6), 1225-1229. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jar.12465>
- Odetti, P., Angelini, G., Dapino, D., Zaccheo, D., Garibaldi, S., Dagna-Bricarelli, F., Piombo, G., Perry, G., Smith, M., y Traverso, N. (1998). Early glycoxidation damage in brains from Down's syndrome. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 243(3), 849-851. <https://doi.org/https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.8186>
- Oreskovic, N. M., Baumer, N. T., Di Camillo, C., Cornachia, M., Franklin, C., Hart, S. J., Kishnani, P. S., McCormick, A., Milliken, A. L., Patsiogiannis, V., Pawlowski, K. G., Santoro, S. L., Sargado, S., Scoppola, V., Torres, A., Valentini, D., Vellody, K., Villani, A., y Skotko, B. G. (2023). Cardiometabolic profiles in children and adults with overweight and obesity and down syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 191(3), 813-822. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ajmg.a.63088>
- Pallardó, F. V., Degan, P., d'Ischia, M., Kelly, F. J., Zatterale, A., Calzone, R., Castello, G., Fernandez-Delgado, R., Dunster, C., Lloret, A., Manini, P., Pisanti, M. A., Vuttariello, E., y Pagano, G. (2006). Multiple evidence for an early age pro-

- oxidant state in Down Syndrome patients. *Biogerontology*, 7(4), 211-220. <https://doi.org/10.1007/s10522-006-9002-5>
- Palma-Duran, S. A., Kontogianni, M. D., Vlassopoulos, A., Zhao, S., Margariti, A., Georgoulis, M., Papatheodoridis, G., y Combet, E. (2018). Serum levels of advanced glycation end-products (AGEs) and the decoy soluble receptor for AGEs (sRAGE) can identify non-alcoholic fatty liver disease in age-, sex- and BMI-matched normo-glycemic adults. *Metabolism*, 83, 120-127. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.01.023>
- Pecoraro, L., Ferron, E., Solfa, M., Mirandola, M., Lauriola, S., Piacentini, G., y Pietrobelli, A. (2023). Body composition and laboratory parameters in children with down syndrome: The DONUT study. *Clinical Nutrition ESPEN*, 57, 253-257. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2023.07.003>
- Perdas, E., Stawski, R., Kaczka, K., y Zubrzycka, M. (2020). Analysis of Let-7 Family miRNA in Plasma as Potential Predictive Biomarkers of Diagnosis for Papillary Thyroid Cancer. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 10(3), 130. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10030130>
- Perdas, E., Stawski, R., Nowak, D., y Zubrzycka, M. (2016). The Role of miRNA in Papillary Thyroid Cancer in the Context of miRNA Let-7 Family. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(6), 909. <https://doi.org/10.3390/ijms17060909>
- Pérez-Villarreal, J. M., Aviña-Padilla, K., Beltrán-López, E., Guadrón-Llanos, A. M., López-Bayghen, E., Magaña-Gómez, J., Meraz-Ríos, M. A., Varela-Echavarría, A., y Angulo-Rojo, C. (2022). Profiling of circulating chromosome 21-encoded microRNAs, miR-155, and let-7c, in down syndrome. *Mol Genet Genomic Med*, 10(6), e1938. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1938>
- Perrone, A., Giovino, A., Benny, J., y Martinelli, F. (2020). Advanced Glycation End Products (AGEs): Biochemistry, Signaling, Analytical Methods, and Epigenetic Effects. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020, 3818196-3818196. <https://doi.org/10.1155/2020/3818196>
- Pierce, M., Ramsey, K., y Pinter, J. (2019). Trends in Obesity and Overweight in Oregon Children With Down Syndrome. *Glob Pediatr Health*, 6, 2333794x19835640. <https://doi.org/10.1177/2333794x19835640>
- Pierce, M. J., LaFranchi, S. H., y Pinter, J. D. (2017). Characterization of Thyroid Abnormalities in a Large Cohort of Children with Down Syndrome^[P]_[SEP]. *Horm Res Paediatr*, 87(3), 170-178. <https://doi.org/10.1159/000457952>
- Plaiasu, V. (2017). Down Syndrome - Genetics and Cardiogenetics. *Maedica*, 12(3), 208-213. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29218069>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5706761/>
- Poaty, H., Balebou, E. G., Moukouma, C., y Poaty, G. E. (2023). Biochemical Profile of People with Down syndrome: About 25 Cases. *EAS Journal of Biotechnology and Genetics*. file:///C:/Users/52667/Downloads/EASJBG_54_70-74_JnEHXmo%20(1).pdf
- Popadin, K., Peischl, S., Garieri, M., Sailani, M. R., Letourneau, A., Santoni, F., Lukowski, S. W., Bazykin, G. A., Nikolaev, S., Meyer, D., Excoffier, L., Reymond, A., y Antonarakis, S. E. (2018). Slightly deleterious genomic variants and

- transcriptome perturbations in Down syndrome embryonic selection. *Genome research*, 28(1), 1-10. <https://doi.org/10.1101/gr.228411.117>
- Porter, A. G., y Jänicke, R. U. (1999). Emerging roles of caspase-3 in apoptosis. *Cell Death Differ*, 6(2), 99-104. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4400476>
- Postolache, L., Parsa, A., Simoni, P., Boitsios, G., Ismaili, K., Schurmans, T., Monier, A., Casimir, G., Albert, A., y Parsa, C. F. (2022). Widespread kidney anomalies in children with Down syndrome. *Pediatric Nephrology*, 37(10), 2361-2368. <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05455-y>
- Prasad, K., Dhar, I., Zhou, Q., Elmoselhi, H., Shoker, M., y Shoker, A. (2016). AGEs/sRAGE, a novel risk factor in the pathogenesis of end-stage renal disease. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 423(1), 105-114. <https://doi.org/10.1007/s11010-016-2829-4>
- Pratte, K. A., Curtis, J. L., Kechris, K., Couper, D., Cho, M. H., Silverman, E. K., DeMeo, D. L., Scirba, F. C., Zhang, Y., Ortega, V. E., O'Neal, W. K., Gillenwater, L. A., Lynch, D. A., Hoffman, E. A., Newell, J. D., Jr., Comellas, A. P., Castaldi, P. J., Miller, B. E., Pouwels, S. D., Hacken, N., Bischoff, R., Klont, F., Woodruff, P. G., Paine, R., Barr, R. G., Hoidal, J., Doerschuk, C. M., Charbonnier, J. P., Sung, R., Locantore, N., Yonchuk, J. G., Jacobson, S., Tal-Singer, R., Merrill, D., y Bowler, R. P. (2021). Soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) as a biomarker of COPD. *Respir Res*, 22(1), 127. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01686-z>
- Pritchard, C. C., Cheng, H. H., y Tewari, M. (2012). MicroRNA profiling: approaches and considerations. *Nat Rev Genet*, 13(5), 358-369. <https://doi.org/10.1038/nrg3198>
- Ptomey, L. T., Oreskovic, N. M., Hendrix, J. A., Nichols, D., y Agiovlasis, S. (2022). Weight management recommendations for youth with Down syndrome: Expert recommendations. *Front Pediatr*, 10, 1064108. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1064108>
- Real de Asua, D., Parra, P., Costa, R., Moldenhauer, F., y Suarez, C. (2014). Evaluation of the impact of abdominal obesity on glucose and lipid metabolism disorders in adults with Down syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, 35(11), 2942-2949. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2014.07.038>
- Riuzzi, F., Sorci, G., Sgheddu, R., Chiappalupi, S., Salvadori, L., y Donato, R. (2018). RAGE in the pathophysiology of skeletal muscle. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 9(7), 1213-1234. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12350>
- Rodríguez-Mortera, R., Luevano-Contreras, C., Solorio-Meza, S., Gómez-Ojeda, A., Caccavello, R., Bains, Y., Gugliucci, A., y Garay-Sevilla, M E. (2019). Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products and Its Correlation with Vascular Damage in Adolescents with Obesity. *Hormone Research in Paediatrics*, 92(1), 28-35. <https://doi.org/10.1159/000501718>
- Roper, R. J., Hawley, L., y Goodlett, C. R. (2020). Influence of allelic differences in Down syndrome. *Progress in brain research*, 251, 29-54. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2019.09.001>
- Roush, S., y Slack, F. J. (2008). The let-7 family of microRNAs. *Trends in Cell Biology*, 18(10), 505-516. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2008.07.007>

- Ruiz, H. H., Ramasamy, R., y Schmidt, A. M. (2020). Advanced Glycation End Products: Building on the Concept of the "Common Soil" in Metabolic Disease. *Endocrinology*, 161(1). <https://doi.org/10.1210/endo/bqz006>
- Salazar, J., Navarro, C., Ortega, A., Nava, M., Morillo, D., Torres, W., Hernández, M., Cabrera, M., Angarita, L., Ortiz, R., Chacín, M., D'Marco, L., y Bermúdez, V. (2021). Advanced Glycation End Products: New Clinical and Molecular Perspectives. *International journal of environmental research and public health*, 18(14), 7236. <https://doi.org/10.3390/ijerph18147236>
- Sanchis, P., Rivera, R., Berga, F., Fortuny, R., Adrover, M., Costa-Bauza, A., Grases, F., y Masmiquel, L. (2018). Phytate Decreases Formation of Advanced Glycation End-Products in Patients with Type II Diabetes: Randomized Crossover Trial. *Sci Rep*, 8(1), 9619. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27853-9>
- Santoro, J. D., Pagarkar, D., Chu, D. T., Rosso, M., Paulsen, K. C., Levitt, P., y Rafii, M. S. (2021). Neurologic complications of Down syndrome: a systematic review. *Journal of Neurology*, 268(12), 4495-4509. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10179-w>
- Sapunar, J., AGUILAR-FARÍAS, N., NAVARRO, J., ARANEDA, G., CHANDÍA-POBLETE, D., MANRÍQUEZ, V., BRITO, R., y CERDA, A. (2018). Alta prevalencia de dislipidemias y riesgo aterogénico en una población infanto-juvenil. *Revista médica de Chile*, 146, 1112-1122. http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872018001001112&nrm=iso
- Sarmiento, M. P., y Gómez, S. (2022). Complicaciones endocrinológicas del síndrome de down en pediatría: revisión de la literatura. *Medicas UIS*, 35, 91-103. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-03192022000300091&nrm=iso
- Saulnier, P. J., Wheelock, K. M., Howell, S., Weil, E. J., Tanamas, S. K., Knowler, W. C., Lemley, K. V., Mauer, M., Yee, B., Nelson, R. G., y Beisswenger, P. J. (2016). Advanced Glycation End Products Predict Loss of Renal Function and Correlate With Lesions of Diabetic Kidney Disease in American Indians With Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 65(12), 3744-3753. <https://doi.org/10.2337/db16-0310>
- Schröter, D., y Höhn, A. (2018). Role of Advanced Glycation End Products in Carcinogenesis and their Therapeutic Implications. *Current pharmaceutical design*, 24(44), 5245-5251. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190130145549>
- Sebeková, K., Somoza, V., Jarcusková, M., Heidland, A., y Podracká, L. (2009). Plasma advanced glycation end products are decreased in obese children compared with lean controls. *Int J Pediatr Obes*, 4(2), 112-118. <https://doi.org/10.1080/17477160802248039>
- Semba, R. D., Ferrucci, L., Fink, J. C., Sun, K., Beck, J., Dalal, M., Guralnik, J. M., y Fried, L. P. (2009). Advanced glycation end products and their circulating receptors and level of kidney function in older community-dwelling women. *Am J Kidney Dis*, 53(1), 51-58. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.06.018>
- Shamah-Levy, T., Gaona-Pineda, E. B., Cuevas-Nasu, L., Morales-Ruan, C., Valenzuela-Bravo, D. G., Méndez-Gómez Humaran, I., y Ávila-Arcos, M. A. (2023). Prevalencias de sobrepeso y obesidad en población escolar y

- adolescente de México. Ensanut Continua 2020-2022. *Salud Pública de México*, 65, s218-s224. <https://doi.org/10.21149/14762>
- Shen, C.-Y., Lu, C.-H., Wu, C.-H., Li, K.-J., Kuo, Y.-M., Hsieh, S.-C., y Yu, C.-L. (2020). The Development of Maillard Reaction, and Advanced Glycation End Product (AGE)-Receptor for AGE (RAGE) Signaling Inhibitors as Novel Therapeutic Strategies for Patients with AGE-Related Diseases. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(23), 5591. <https://doi.org/10.3390/molecules25235591>
- Sierra-Romero, M. C., Navarrete-Hernández, E., Canún-Serrano, S., Reyes-Pablo, A. E., y Valdés-Hernández, J. (2014). Prevalencia del síndrome de Down en México utilizando los certificados de nacimiento vivo y de muerte fetal durante el periodo 2008-2011. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 71, 292-297. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462014000500006&nrm=iso
- Silva, D., Carneiro, F. D., Almeida, K. C., y Fernandes-Santos, C. (2018). Role of miRNAs on the Pathophysiology of Cardiovascular Diseases. *Arq Bras Cardiol*, 111(5), 738-746. <https://doi.org/10.5935/abc.20180215>
- Silvan, J. M., Srey, C., Ames, J. M., y del Castillo, M. D. (2014). Glycation is regulated by isoflavones. *Food Funct*, 5(9), 2036-2042. <https://doi.org/10.1039/c4fo00260a>
- Snelson, M., Lucut, E., y Coughlan, M. T. (2022). The Role of AGE-RAGE Signalling as a Modulator of Gut Permeability in Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1766. <https://doi.org/10.3390/ijms23031766>
- Sobey, C. G., Judkins, C. P., Sundararajan, V., Phan, T. G., Drummond, G. R., y Srikanth, V. K. (2015). Risk of Major Cardiovascular Events in People with Down Syndrome. *PLoS One*, 10(9), e0137093. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137093>
- Sorci, G., Riuzzi, F., Giambanco, I., y Donato, R. (2013). RAGE in tissue homeostasis, repair and regeneration. *Biochim Biophys Acta*, 1833(1), 101-109. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2012.10.021>
- Sparvero, L. J., Asafu-Adjei, D., Kang, R., Tang, D., Amin, N., Im, J., Rutledge, R., Lin, B., Amoscato, A. A., Zeh, H. J., y Lotze, M. T. (2009). RAGE (Receptor for Advanced Glycation Endproducts), RAGE ligands, and their role in cancer and inflammation. *J Transl Med*, 7, 17. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-7-17>
- Steenbeke, M., De Bruyne, S., De Buyzere, M., Lapauw, B., Speeckaert, R., Petrovic, M., Delanghe, J. R., y Speeckaert, M. M. (2021). The role of soluble receptor for advanced glycation end-products (sRAGE) in the general population and patients with diabetes mellitus with a focus on renal function and overall outcome. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 58(2), 113-130. <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1791045>
- Stefanowicz-Bielska, A., Wierzba, J., Stefanowicz, J., y Chamienia, A. (2022). Factors affecting the prevalence of overweight and obesity in children with Down Syndrome. *Minerva Pediatrics*, 74, 151:159. <https://doi.org/10.23736/S2724-5276.20.05694-7>
- Stinghen, A. E., Massy, Z. A., Vlassara, H., Striker, G. E., y Boullier, A. (2016). Uremic Toxicity of Advanced Glycation End Products in CKD. *J Am Soc Nephrol*, 27(2), 354-370. <https://doi.org/10.1681/asn.2014101047>

- Strieder-Barboza, C., Baker, N. A., Flesher, C. G., Karmakar, M., Neeley, C. K., Polsinelli, D., Dimick, J. B., Finks, J. F., Ghaferi, A. A., Varban, O. A., Lumeng, C. N., y O'Rourke, R. W. (2019). Advanced glycation end-products regulate extracellular matrix-adipocyte metabolic crosstalk in diabetes. *Sci Rep*, 9(1), 19748. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56242-z>
- Świdarska, M., Maciejczyk, M., Zalewska, A., Pogorzelska, J., Flisiak, R., y Chabowski, A. (2019). Oxidative stress biomarkers in the serum and plasma of patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Can plasma AGE be a marker of NAFLD? Oxidative stress biomarkers in NAFLD patients. *Free Radic Res*, 53(8), 841-850. <https://doi.org/10.1080/10715762.2019.1635691>
- Thiel, R., y Fowkes, S. (2005). Can cognitive deterioration associated with Down syndrome be reduced? *Medical hypotheses*, 64(3), 524-532. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2004.08.020>
- Thomas, M., Söderlund, J., Lehto, M., Mäkinen, V.-P., Moran, J., Cooper, M., Forsblom, C., y Groop, P.-H. (2011). Soluble receptor for AGE (RAGE) is a novel independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 1 diabetes. *Diabetologia*, 54, 2669-2677. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2186-5>
- 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., Tyler, C., Wells, M., y Whitten, M. S. (2020). Medical Care of Adults With Down Syndrome: A Clinical Guideline. *Jama*, 324(15), 1543-1556. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17024>
- Turner, D. P. (2017). The Role of Advanced Glycation End-Products in Cancer Disparity. *Advances in cancer research*, 133, 1-22. <https://doi.org/10.1016/bs.acr.2016.08.001>
- Twarda-Clapa, A., Olczak, A., Białkowska, A. M., y Koziolkiewicz, M. (2022). Advanced Glycation End-Products (AGEs): Formation, Chemistry, Classification, Receptors, and Diseases Related to AGEs. *Cells*, 11(8). <https://doi.org/10.3390/cells11081312>
- Unoki, H., y Yamagishi, S. (2008). Advanced glycation end products and insulin resistance. *Curr Pharm Des*, 14(10), 987-989. <https://doi.org/10.2174/138161208784139747>
- Uribarri, J., Woodruff, S., Goodman, S., Cai, W., Chen, X., Pyzik, R., Yong, A., Striker, G. E., y Vlassara, H. (2010). Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *J Am Diet Assoc*, 110(6), 911-916.e912. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2010.03.018>
- van Gamen-Oosterom, H. B. M., van Dommelen, P., Schönbeck, Y., Oudesluis-Murphy, A. M., van Wouwe, J. P., y Buitendijk, S. E. (2012). Prevalence of Overweight in Dutch Children With Down Syndrome. *Pediatrics*, 130(6), e1520-e1526. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0886>
- Vega-Cárdenas, M., Vargas-Morales, J. M., Portales-Pérez, D. P., Gómez-Ojeda, A., Luevano-Contreras, C., y Aradillas-García, C. (2023). Soluble receptor for advanced glycation end-products (sRAGE) in childhood obesity: association with gene expression of RAGE and cardiometabolic markers. *Nutr Hosp*, 40(5), 960-966. <https://doi.org/10.20960/nh.04666> (Receptor soluble para productos

- finales de glicación avanzada (sRAGE) en la obesidad infantil: asociación con la expresión génica de RAGE y marcadores cardiometabólicos.)
- Vekic, J., Vujcic, S., Bufan, B., Bojanin, D., Al-Hashmi, K., Al-Rasadi, K., Stoian, A. P., Zeljkovic, A., y Rizzo, M. (2023). The Role of Advanced Glycation End Products on Dyslipidemia. *Metabolites*, 13(1). <https://doi.org/10.3390/metabo13010077>
- Vičić, A., Hafner, T., Bekavac Vlatković, I., Korać, P., Habek, D., y Stipoljev, F. (2017). Prenatal diagnosis of Down syndrome: A 13-year retrospective study. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 56(6), 731-735. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tjog.2017.10.004>
- Vistoli, G., De Maddis, D., Cipak, A., Zarkovic, N., Carini, M., y Aldini, G. (2013). Advanced glycoxidation and lipoxidation end products (AGEs and ALEs): an overview of their mechanisms of formation. *Free Radical Research*, 47(sup1), 3-27. <https://doi.org/10.3109/10715762.2013.815348>
- Vrablík, M., Dobiášová, M., Zlatohlávek, L., Urbanová, Z., y Češka, R. (2014). Biomarkers of cardiometabolic risk in obese/overweight children: effect of lifestyle intervention. *Physiol Res*, 63(6), 743-752. <https://doi.org/10.33549/physiolres.932895>
- Wang, X., Wang, Q., Wei, D., y Chang, X. (2021). Association Between Soluble Receptor for Advanced Glycation End Product and Endogenous Secretory Soluble Receptor for Advanced Glycation End Product Levels and Carotid Atherosclerosis in Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Diabetes*, 45(7), 634-640. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2021.01.004>
- Weber, J. A., Baxter, D. H., Zhang, S., Huang, D. Y., Huang, K. H., Lee, M. J., Galas, D. J., y Wang, K. (2010). The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem*, 56(11), 1733-1741. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.147405>
- Weng, J., Chen, Z., Li, J., He, Q., Chen, D., Yang, L., Su, H., Huang, J., Yu, S., Huang, Q., Xu, Q., y Guo, X. (2021). Advanced glycation end products induce endothelial hyperpermeability via β -catenin phosphorylation and subsequent up-regulation of ADAM10. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 25(16), 7746-7759. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jcmm.16659>
- Wernio, E., Kłosowska, A., Kuchta, A., Ćwiklińska, A., Sałaga-Zaleska, K., Jankowski, M., Kłosowski, P., Wiśniewski, P., Wierzba, J., y Małgorzewicz, S. (2022). Analysis of Dietary Habits and Nutritional Status of Children with Down Syndrome in the Context of Lipid and Oxidative Stress Parameters. *Nutrients*, 14(12). <https://doi.org/10.3390/nu14122390>
- Whooten, R., Schmitt, J., y Schwartz, A. (2018). Endocrine manifestations of Down syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 25(1), 61-66. <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000382>
- Winter, J., Jung, S., Keller, S., Gregory, R. I., y Diederichs, S. (2009). Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation. *Nature Cell Biology*, 11(3), 228-234. <https://doi.org/10.1038/ncb0309-228>
- Yahia, S., El-Farahaty, R., EL-Gilany, A., Shoaib, R., Ramadan, R., y Salem, N. (2021). Serum adiponectin, body adiposity and metabolic parameters in obese Egyptian children with Down syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 34(11), 1401-1410. <https://doi.org/doi:10.1515/jpem-2021-0324>

- Yamakawa, S., Nagai, T., y Uemura, O. (2018). Down syndrome and mild kidney dysfunction. *Pediatr Int*, 60(4), 391-393. <https://doi.org/10.1111/ped.13525>
- Yazarlou, F., Kadkhoda, S., y Ghafouri-Fard, S. (2021). Emerging role of let-7 family in the pathogenesis of hematological malignancies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 144, 112334. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112334>
- Yoshikata, R., Myint, K. Z. Y., Ohta, H., y Ishigaki, Y. (2021). Effects of an equol-containing supplement on advanced glycation end products, visceral fat and climacteric symptoms in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *PLoS One*, 16(9), e0257332. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257332>
- Zamorano, A., Guzmán, M., Aspillaga, M., Avendaño, A., y Gatica, M. (1991). [Concentrations of serum lipids in children with Down's syndrome]. *Arch Biol Med Exp*, 24(1), 49-55. (Concentraciones de lípidos séricos en niños con síndrome de Down.)
- Zgutka, K., Tkacz, M., Tomasiak, P., y Tarnowski, M. (2023). A Role for Advanced Glycation End Products in Molecular Ageing. *Int J Mol Sci*, 24(12). <https://doi.org/10.3390/ijms24129881>
- Zhang, J., Zhang, F., Didelot, X., Bruce, K. D., Cagampang, F. R., Vatish, M., Hanson, M., Lehnert, H., Ceriello, A., y Byrne, C. D. (2009). Maternal high fat diet during pregnancy and lactation alters hepatic expression of insulin like growth factor-2 and key microRNAs in the adult offspring. *BMC Genomics*, 10, 478. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-10-478>
- Zhao, Y., Jaber, V., Percy, M. E., y Lukiw, W. J. (2017). A microRNA cluster (let-7c, miRNA-99a, miRNA-125b, miRNA-155 and miRNA-802) encoded at chr21q21.1-chr21q21.3 and the phenotypic diversity of Down's syndrome (DS; trisomy 21). *Journal of nature and science*, 3(9), e446. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28959732>
- Žitňanová, I., Korytár, P., Aruoma, O. I., Šustrová, M., Garaiová, I., Muchová, J., Kalnovičová, T., Pueschel, S., y Ďuračková, Z. (2004). Uric acid and allantoin levels in Down syndrome: antioxidant and oxidative stress mechanisms? *Clinica Chimica Acta*, 341(1), 139-146. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cccn.2003.11.020>

XIV. ANEXOS

14.1. Anexo 1. Carta de consentimiento informado



**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA:
Uso de información personal y clínica, medición antropométrica
y toma de muestra de sangre.**

Estimado(a) Señor/Señora: _____

No registro: _____

Introducción/Objetivo:

El "Laboratorio" de la "Maestría en ciencia biomedicas" perteneciente a la Universidad Autónoma de Sinaloa, realiza el proyecto: "**Expresión de Let-7c y su relación con AGEs/RAGEs y estado de salud en personas con Síndrome de Down**". El objetivo del estudio es examinar las características genéticas de síndrome de Down (miRNA Let-7c, niveles séricos de lípidos y glucosa, AGEs/RAGEs) y su relación con indicadores de riesgo de enfermedades crónico metabólicas y capacidad cognitiva en individuos con **síndrome de Down**.

Procedimientos:

Si usted acepta participar en el estudio, ocurrirá lo siguiente:

- Proporcionará información personal y clínica, a través de una encuesta. La encuesta consistirá de las siguientes secciones: datos generales, antropometría (resultados de evaluación), hábitos alimenticios, química sanguínea (resultados del análisis de una muestra de sangre), actividad física, consumo de tabaco, consumo de alcohol, nivel socioeconómico, antecedentes patológicos y antecedentes heredo-familiares. Además, se le realizará la valoración del estado mental: Escala cognitiva de Wechsler que mide, comprensión verbal, razonamiento perceptual, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento. Así mismo, se aplicará la encuesta de costumbres alimentarias: Escala de Acción de los Padres a la hora de Comer (PMAS, por sus siglas en inglés) sobre su comportamiento a la hora de comida, es decir, si utiliza algunas de las siguientes actitudes: insistencia en comer, límite de refrigerios, persuasión positiva, uso de recompensas, etc. También, se aplicará el cuestionario histórico dietético (DHQIII, por sus siglas en inglés) a los padres de familia para recabar información sobre su alimentación.
- Se le realizarán mediciones antropométricas con un estadímetro (estatura), cinta métrica (circunferencias de cintura y cadera) y equipo de impedancia eléctrica (para medir peso, %grasa, %agua corporal, masa muscular, complexión física, masa ósea, edad metabólica, Índice de Masa Corporal, %grasa y masa muscular de brazos, piernas y tronco); procedimientos que no comprometen su estado de salud y que ayudarán a entender mejor su estado antropométrico con fines de investigación.
- Proporcionarán una muestra de sangre periférica (15 mL), distribuida en dos tubos (uno para obtener suero y otro tubo para obtener un paquete celular para obtención de ADN genómico y plasma) y una muestra de heces mediante en un frasco estéril para la obtención de ADN bacteriano. Dichas muestras serán utilizadas solo con fines de investigación para formar un banco de sueros/plasma y ADN genómico y bacteriano de pacientes; el cual será utilizado para determinar niveles séricos de

glucosa, lípidos y la identificación de bacterias. Así mismo, el banco antes mencionado será utilizado en este proyecto de investigación, realizado en el "Laboratorio de Neurociencias del Centro de investigación Aplicada a la Salud Pública (CIASaP) de la Facultad de Medicina y el Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, ambos pertenecientes a la Universidad Autónoma de Sinaloa". El banco será almacenado en el laboratorio "Laboratorio de Neurociencias". Esto no representa un riesgo adicional para su salud. En el futuro, este estudio podría ayudar a identificar posibles terapias de intervención para prevenir o mejorar la calidad de vida de pacientes con "síndrome de Down".

Beneficios: Con su participación en esta investigación se le proporcionarán resultados del análisis antropométrico y de química sanguínea. Así mismo, contribuirá con los investigadores responsables en la generación de conocimiento en la búsqueda de biomarcadores para el pronóstico, diagnóstico y posible tratamiento de las patologías antes mencionadas.

Confidencialidad: Toda la información que proporcione para el estudio será de carácter estrictamente confidencial, será utilizada únicamente por el equipo de investigación del proyecto y no estará disponible para ningún otro propósito. Quedará identificado(a) con un número y no con su nombre. Los resultados de este estudio serán publicados con fines científicos, pero se presentarán de tal manera que no podrá ser identificado(a).

Riesgos Potenciales/Compensación: Los riesgos potenciales que implican su participación en este estudio son mínimos. Si alguna de las preguntas le hiciera sentir un poco incómodo(a), tiene el derecho de no responderla. En la toma de muestra de sangre, puede haber un riesgo mínimo como un pequeño moretón y/o pequeño dolor en el momento de la toma. Se le hace notificar que el material que se utilizará es nuevo y desechable. Usted no recibirá ningún pago por participar en el estudio, y tampoco implicará algún costo para usted.

Participación Voluntaria/Retiro: La participación en este estudio es absolutamente voluntaria. Usted está en plena libertad de negarse a participar o de retirar su participación del mismo en cualquier momento. Su decisión de participar o de no participar no afectará de ninguna manera la forma en cómo le tratan al acudir a su atención médica.

Números a Contactar: Si usted tiene alguna pregunta, comentario o preocupación con respecto al proyecto, por favor comuníquese con el/la investigador/a responsable del proyecto: "Dr. Javier A. Magaña Gómez", al siguiente número de teléfono "6671 00 0038". Si usted acepta participar en el estudio, le pedimos sea tan amable de firmar el consentimiento informado.

CONSENTIMIENTO PARA SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO
Su firma indica su aceptación para participar voluntariamente en el presente estudio.

<p><u>Nombre del participante:</u></p> <p>_____</p> <p>No. Registro: _____ Fecha: ____/____/____</p> <p>Firma*: _____</p> <p><small>*En caso de incapacidad para firmar, firma del tutor o familiar.</small></p>
<p><u>Nombre Completo del Testigo:</u></p> <p>_____</p> <p>Dirección _____</p> <p>Fecha: ____/____/____ Relación con el participante _____</p> <p>Firma: _____</p>
<p><u>Nombre de la persona que obtiene el consentimiento:</u></p> <p>_____</p> <p>Fecha: ____/____/____ Relación con el participante _____</p> <p>Firma: _____</p>

14.2. Anexo 2. Extracción de RNA a partir de plasma

1. Tomar 200 μ L de plasma de cada muestra.
2. Añadir 500 μ L de QIAzol (trizol) a cada muestra.
3. Vortexear cada muestra por 15 segundos. Dejar a temperatura ambiente por 5 minutos.
4. Añadir 100 μ L de cloroformo a cada muestra.
5. Vortexear cada muestra por 15 segundos. Dejar a temperatura ambiente por 2 minutos.
6. Centrifugar por 15 minutos a 13,000 RPM.
7. Pasar 400 μ L de sobrenadante de cada muestra a un nuevo tubo de 1.5 mL.
8. Agregar 900 μ L de etanol al 100% (frío). Mezclar y centrifugar por 15 minutos a 13,000 RPM buscando la formación de pastilla. NOTA: posicionar los tubos con la bisagra hacia afuera en la centrífuga.
9. Decantar en un vaso.
10. Agregar 500 μ L de etanol al 80% (frío) a cada muestra. Centrifugar por 2 minutos a 13,000 RPM y decantar. Centrifugar nuevamente por 1 minuto a 13,000 RPM.
11. Retirar el exceso con pipeta y centrifugar por 5 minutos a 13,000 RPM. 13. Tras secar completamente la pastilla de RNA, agregar 8 μ L de agua libre de RNAsas. Vortexear y dar spin en la centrífuga.

XV. SIGLAS Y ABREVIATURAS

AA: Aminoácidos

ADAM10: Metaloproteinasa A-10

AGE: Productos finales de glicación avanzada

ANT1: Translocador 1 de nucleótidos de adenina

AVSD: Defectos del tabique auriculoventricular

A β : Péptidos β amiloides

BACE2: Enzima 2 que escinde la APP del sitio β

CASP3: Caspasa-3

CC: Cardiopatía congénita

CDC: Centro para el Control y Prevención de Enfermedades

CEI: Comité de Ética en Investigación

CEL: Carboxietil-lisina

C-HDL: Colesterol de lipoproteínas de alta densidad

CIDOCs: Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud

C-LDL: Colesterol de lipoproteínas de baja densidad

CMA: Análisis de microarreglo cromosómico

CML: Carboximetil-lisina

cRAGE: Receptor de los productos de glicación avanzada formado por escisión proteolítica

CT: Colesterol total

CTRL: Control

C-VLDL: Colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad

CVS: Muestreo de vellosidades coriónicas

DAA: Ateroesclerosis asociada a diabetes

DGCR8: DiGeorge Syndrome Critical Region 8

DM1: Diabetes mellitus tipo 1

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

dsRNA: RNA bicatenario

EA: Enfermedad de Alzheimer

ECV: Enfermedades cardiovasculares

ELISA: Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas

ERC: Enfermedad rena crónica

ERD: Enfermedad renal diabética

ERK: Vía de las quinasas 1 y 2 reguladas por señales extracelulares

esRAGE: Receptor de los productos de glicación avanzada secretado endogenamente

FISH: Hibridación fluorescente in situ

GL: Glioxal

HbA1c: Hemoglobina glucosilada A1c

HG: Hormona del crecimiento

HGI: Dieta moderada en carbohidratos y alto índice glucémico

HMGB1: Grupo de alta movilidad B1

HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa

HOMA-IR: Modelo Homeostático de Evaluación de la Resistencia a la Insulina

HSA21: Cromosoma 21

IAP: Índice de aterogenicidad del plasma

IC: Intervalo de confianza

ICC: Índice cintura/cadera.

IL-1: Interleucina 1

IL-1 β : Interleucina 1 β

IL-6: Interleucina 6

IMC: Índice de masa corporal

INP: Instituto Nacional de Pediatría

IP6: Hexafosfato de mioinositol

ISAK: Sociedad internacional para el avance de la cineantropometría

JAK/STAT: Vía del transductor de señal de Janus quinasa y activador de la transcripción

LF: Dieta baja en grasas y alto índice glucémico

LGI: Dieta moderada en carbohidratos y bajo índice glucémico

MAPK: Proteína quinasa activada por mitógenos

MCP-1: Proteína quimioatrayente de monocitos-1

MG: Metilglioxal

miRNAs: MicroRNAs

MMP9: Metaloproteínasa de matriz-9

MOLD: Dímero de metilglioxal-lisina

NADPH oxidasa: Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa

NAFLD: Enfermedad de hígado graso no alcohólico

NCEP: Panel de Expertos en Colesterol

NF- κ B: Factor de transcripción nuclear kappa B

NP: Normopeso

Ob: Obesidad

PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas

PI3K: Fosfatidilinositol-3 quinasa

Pol II: RNA polimerasa II

Poli A: Cola de poliadenina

pri-miRNAs: miRNAs primarios

qPCR: Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real

RAGE: Receptor de los productos de glicación avanzada

RISC: Complejo silenciador inducido por RNA

RNI: Reactivos intermediarios de nitrógeno

ROS: Especies reactivas de oxígeno

RT: Retrotranscripción

SD: Síndrome de Down

SLC25A4: Mmiembro 4 de la familia de portadores de solutos 25

SNORD48: RNA pequeño nucleolar 48

Sp: Sobrepeso

sRAGE: Receptor soluble de los productos de glicación avanzada

TCF/LEF: Factor de células T/factor potenciador linfoide

TNF- α : Factor de necrosis tumoral α

TRBP: Proteína de unión a RNA en respuesta a transactivación

Ts21: Trisomía 21

UAF: Unidades Arbitrarias Fluorescentes

VCAM-1: Molécula de adhesión de células vasculares-1

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular