



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA

FACULTAD DE MEDICINA

MAESTRÍA EN CIENCIAS EN BIOMEDICINA MOLECULAR

**Análisis de los polimorfismos -374T/A y -429T/C
del gen *AGER* y su asociación con
concentraciones de AGEs y RAGE soluble en
población con síndrome de Down**

TESIS

Que presenta

BIOM. MARCO CÉSAR AGUILAR SALAZAR

Para obtener el Grado de

MAESTRO EN CIENCIAS EN BIOMEDICINA MOLECULAR

Director (es)

MC. JOSUÉ CAMBEROS BARRAZA

DR. JAVIER A. MAGAÑA GÓMEZ

Comité Tutorial:

DRA. VERÓNICA JUDITH PICOS CÁRDENAS

DR. ELI TERÁN CABANILLAS

M.C DIANA LAURA BALDENEbro FÉLIX



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



Este trabajo fue realizado en el Laboratorio de Diabetes y Comorbilidades y el laboratorio de neurociencias del Centro de Investigación Aplicada a la Salud Pública de la Maestría en Ciencias en Biomedicina Molecular de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Sinaloa, bajo la dirección del M.C. Josué Camberos Barraza y la asesoría del Dr. Javier Abednego Magaña Gómez y asesoramiento de la Dra. Alma Marlene Guadrón Llanos. Contó con financiamiento Programa de Fomento y Apoyo a Proyectos de Investigación, PROFAPI 2022, con clave PRO_A3_020, y CONAHCYT FRONTERAS/CF-2023-I-2843. En la Universidad Autónoma de Sinaloa. Por el estudiante Marco César Aguilar Salazar, que recibió beca con el número de CVU 1237528 del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT).

AGRADECIMIENTOS

Primero quiero comenzar agradeciendo al programa de Maestría en Ciencias en Biomedicina Molecular de la Facultad de medicina de la UAS, por brindarme la oportunidad de formar parte de su comunidad académica y poder continuar con mis estudios profesionales.

Así como al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT) por brindarme los recursos monetarios, los cuales fueron importantes para poder desarrollar este proyecto. Al Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (Cinvestav) unidad regional Zacatenco, laboratorio de toxicología en la CDMX por brindarme la oportunidad de usar sus instalaciones para poder continuar con la fase experimental de esta investigación.

A mis directores de tesis, el Dr. Josué Camberos Barraza por brindarme la oportunidad de trabajar con él y me motivarme a ser mejor persona, estudiante y por su apoyo durante momentos difíciles, el Dr. Javier Magaña Gómez por su calidez humana al brindarme asesorías y conocimientos necesarios para mejorar como persona y estudiante, así como a mis profesores por enseñarme el lado emocionante de hacer ciencia.

A la Dra. Alma Marlene Guadrón Ilanos por todas sus enseñanzas y hacer que la experiencia dentro de la maestría fuera de lo mejor posible, así como su orientación y ayuda para que este trabajo fuera posible. A la Dra. Carla Ernestina Angulo Rojo que en paz descansa quien fue una gran mentora y un gran ser humano, quien fue quien me ayudo incondicionalmente en cada paso para realizar este trabajo de investigación y por todas sus enseñanzas.

Al laboratorio de Neurociencias, diabetes y comorbilidades por brindarme un espacio dentro de sus instalaciones y permitirme realizar la parte experimental, a Diana por su paciencia y constancia para poder enseñarme las técnicas de laboratorio y ayudarme como asesora para poder realizar este trabajo, Alexis por ayudarme a resolver cuando tenía dudas en mi proyecto, Nataly, Radamés, Laura por orientarme en este trabajo.

Al team de nutrición, Wendy por brindarme su apoyo en cada paso del proyecto, Carolina, Thania, Kenia, Manuel, por orientarme para poder mejorar el trabajo al formar un buen equipo de trabajo y convivencia.

A mis compañeros de la sexta generación de la maestría, su apoyo fue un pilar importante para la realización de este trabajo, Javier, Cinthia, Andrea, Adrián, Itzel, Nayeli, quienes hicieron ameno el tiempo en el programa y de los cuales aprendí de cada uno de ellos.

A mis padres que me apoyaron económicamente para que yo no tuviera problemas durante y para la conclusión de este programa de 2 años, los cuales me estuvieron apoyando en cada momento para que pudiera terminar y hacerlo bien.

A mi amiga María y Abraham, que me aconsejaron el cómo sobrellevar situaciones difíciles y mostrarme que no se está solo y que con un poco de esfuerzo y dedicación todo es posible. Arturo, Valeria, Yocssiry, por ser parte del proceso.

ÍNDICE

	Página
ÍNDICE DE FIGURAS.....	iii
ÍNDICE DE TABLAS	iv
I. RESUMEN	1
II. ABSTRACT	3
III. INTRODUCCIÓN	5
IV. REVISIÓN DE LITERATURA	7
4.1. Síndrome de Down.....	7
4.1.1 Definición.....	7
4.1.2 Epidemiología.....	7
4.1.3 Etiología.....	8
4.1.4 Diagnóstico.....	10
4.2. Productos Finales de Glicación Avanzada (AGEs)	12
4.3. Receptor de los Productos Finales de Glicación Avanzada (RAGE).....	14
4.4 Vía AGE/RAGE.....	17
4.5 GEN <i>AGER</i> (Receptor de los productos finales de glicación avanzada).....	18
4.6 Complicaciones relacionadas por alteraciones en la vía AGE/RAGE.....	20
4.7 Complicaciones relacionadas con los polimorfismos -374T/A y -429T/C del gen <i>AGER</i>	22
V. JUSTIFICACIÓN	23
VI. HIPÓTESIS.....	24
VII. OBJETIVOS.....	25
7.1 Objetivo general	25
7.2 Objetivos específicos.....	25
VIII. MATERIALES Y MÉTODOS	26
8.1 Diseño experimental	26
8.1.1 Tipo de estudio	26
8.1.2 Población de estudio.....	26
8.1.3 Criterios de selección	26
8.1.3.1 Criterios de inclusión	26
8.1.3.2 Criterios de eliminación.....	27

8.2 Materiales y métodos.....	27
8.2.1 Evaluación antropométrica	27
8.2.2 Toma de muestra sanguínea	28
8.2.3 Extracción de DNA.....	28
8.2.4 Integridad del ADN.....	29
8.2.5 Dilución de ADN y reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (qPCR)	30
8.2.6 Cuantificación de AGEs.....	31
8.2.7 Cuantificación de sRAGE	31
8.3 Análisis estadístico.....	33
IX. RESULTADOS.....	34
9.1 Población de estudio.....	34
9.2 Características antropométricas	34
9.3 Características bioquímicas de la población de estudio	35
9.4 Frecuencia alélica de los polimorfismos -374T/A y -429T/C del gen <i>AGER</i> en población con SD y control.....	37
9.5 cuantificación de AGEs y sRAGE en los grupos de estudio	39
9.6 Análisis de Asociación de Polimorfismos del Gen <i>AGER</i> con Niveles de AGEs Circulantes	40
X. DISCUSIÓN	45
XI. CONCLUSIONES.....	50
11.1. Conclusión general	50
11.2 Conclusiones específicas	50
XII. BIBLIOGRAFÍA	52
XIII. SIGLAS Y ABREVIACIONES.....	60
XIV. ANEXOS.....	62

ÍNDICE DE FIGURAS

Fig.	Descripción	Pág.
Figura 1.	Mecanismos genéticos del SD	9
Figura 2.	Síntomas y manifestaciones en el síndrome de Down	10
Figura 3.	Reacción de Maillard para la formación de productos finales de glicación avanzada	12
Figura 4.	RAGE de tamaño completo y sus isoformas	17
Figura 5.	Localización del gen <i>AGER</i>	18
Figura 6.	Gen <i>AGER</i>	19

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Descripción	Pág.
Tabla 1.	Criterios de Hall para evaluar la posible presencia de SD en recién nacidos	11
Tabla 2.	Características generales de la población de estudio	34
Tabla 3.	Datos antropométricos de la población de estudio	35
Tabla 4.	Valores de bioquímica sanguínea en la población de estudio	36
Tabla 5.	Valores de perfil lipídico	37
Tabla 6.	Frecuencia genotípica del polimorfismo -374T/A (rs1800624)	38
Tabla 7.	Frecuencia genotípica del polimorfismo -429T/C (rs1800625)	38
Tabla 8.	Valores de AGEs fluorescentes circulantes en SD vs CTRL	39
Tabla 9.	Valores de sRAGE circulante en SD y CTRL	39
Tabla 10.	Asociación del polimorfismo -374T/A con niveles de AGEs circulantes en la población de estudio	41
Tabla 11.	Asociación del polimorfismo -429T/C con niveles de AGEs circulantes en la población de estudio	42
Tabla 12.	Niveles de AGEs circulantes en pacientes con SD polimorfismo -429T/C modelo univariado	43
Tabla 13.	Niveles de AGEs circulantes, sRAGE en pacientes con SD polimorfismo -429T/C modelo multivariado	44

I. RESUMEN

Introducción. El síndrome de Down (SD) es la alteración genética con mayor prevalencia a nivel mundial. Las poblaciones afectadas por este síndrome corren un mayor riesgo de presentar enfermedades crónico-metabólicas y degenerativas, como obesidad, diabetes o síndrome metabólico. Los polimorfismos genéticos pueden aumentar o reducir la probabilidad de desarrollar ciertas enfermedades, ya que afectan la función original de los genes. El gen *AGER* se encuentra en el locus 6p21.3, donde se sabe que sus polimorfismos -374T/A y -429T/C actúan sobre la vía de señalización AGE/RAGE. En esta vía, la rápida generación de productos finales de glicación avanzada (AGEs) se manifiesta en condiciones patológicas asociadas al SD, promovida por el estrés oxidativo. El análisis de estas biomoléculas en el SD podría ofrecer un biomarcador para las enfermedades asociadas a esta condición, así como posibles nuevas intervenciones terapéuticas.

Objetivo general: Identificar la presencia de los polimorfismos -374T/A y -429T/C del gen *AGER* y su asociación con los niveles de AGEs, sRAGE, indicadores antropométricos, química sanguínea y perfil lipídico en población con síndrome de Down.

Materiales y métodos. Se estudiaron personas con SD y población eugénica mediante evaluación antropométrica y análisis del perfil bioquímico sanguíneo. Posteriormente, se determinaron las frecuencias alélicas de los polimorfismos -374T/A y -429T/C del gen *AGER* mediante qPCR. Los niveles de AGEs y sRAGE se cuantificaron a partir de suero en sangre, empleando fluorescencia y el método ELISA, respectivamente.

Resultados. La población con síndrome de Down mostró un perfil lipídico desfavorable en comparación con el grupo de control, caracterizado por niveles elevados de triglicéridos y C-VLDL, así como niveles bajos de C-HDL. Además, presentó concentraciones más altas de AGE y niveles más bajos de sRAGE.

Conclusión. Las personas con SD están más predispuestas a desarrollar dislipidemias, particularmente hipertrigliceridemia y niveles bajos de C-HDL. Además, se detecta una correlación más alta entre los niveles elevados de AGEs y la reducción de sRAGE en esta población, lo que podría eliminar el efecto protector de sRAGE contra los procesos inflamatorios.

Palabras clave: Síndrome de Down, AGEs, sRAGE, *AGER*, polimorfismos

II. ABSTRACT

Introduction: Down syndrome (DS) is the most prevalent genetic disorder worldwide. Populations affected by this syndrome are at a higher risk of developing chronic-metabolic and degenerative diseases, such as obesity, diabetes, or metabolic syndrome. Genetic polymorphisms can increase or decrease the likelihood of developing certain diseases, as they affect the original function of the genes. The *AGER* gene is located at locus 6p21.3, where its polymorphisms -374T/A and -429T/C are known to influence the AGE/RAGE signaling pathway. In this pathway, the fast generation of advanced glycation end products (AGEs) is observed in pathological conditions associated with DS, driven by oxidative stress. The analysis of these biomolecules in DS could provide a biomarker for diseases associated with this condition, as well as potential new therapeutic interventions.

General objective: To identify the presence of the -374T/A and -429T/C polymorphisms of the *AGER* gene and their association with AGE and sRAGE levels, anthropometric indicators, blood chemistry, and lipid profile in a population with Down syndrome.

Materials and methods: Individuals with DS and an eugenic population were studied through anthropometric assessment and biochemical blood profile analysis. Subsequently, the allele frequencies of the -374T/A and -429T/C polymorphisms of the *AGER* gene were determined using qPCR. The levels of AGEs and sRAGE were quantified from blood serum, using fluorescence and the ELISA method, respectively.

Results: The DS population showed an unfavorable lipid profile compared to the control group, characterized by elevated levels of triglycerides and C-VLDL, as well as

low levels of C-HDL. Additionally, it exhibited higher concentrations of AGEs and lower levels of sRAGE.

Conclusion. DS Individuals have a higher risk of developing dyslipidemia, particularly hypertriglyceridemia and low levels of C-HDL. Additionally, a greater correlation is observed between elevated levels of AGEs and the reduction of sRAGE in this population, which could eliminate the protective effect of sRAGE against inflammatory processes.

Keywords: Down syndrome, AGEs, sRAGE, *AGER*, polymorphisms

III. INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down (SD) es la alteración cromosómica más frecuente, vinculada a la discapacidad intelectual. Acorde a los datos presentados por la Organización Mundial de la Salud (WHO, por sus siglas en ingles), 1 de cada 1,100 niños en el mundo nace con síndrome de Down. En México, la tasa es de 3.7 por cada 10,000 nacimientos, y en Sinaloa, de 2.9 por cada 10,000 nacimientos. La causa del SD es la trisomía 21, completa o parcial, del cromosoma supernumerario 21. La trisomía 21 se origina principalmente por errores en la segregación cromosómica durante la meiosis materna, aunque también puede resultar de errores en la meiosis paterna y mitosis postcigótica. Aproximadamente el 5% de los casos se deben a translocaciones, comúnmente $t(14;21)$ o $t(21;21)$, y el mosaicismo para la trisomía 21 se presenta en alrededor del 2% de los individuos con síndrome de Down. Para entender los mecanismos patogénicos y moleculares detrás de esta condición, se ha incorporado el análisis de los polimorfismos genéticos, que son variantes de un mismo gen que pueden funcionar de manera distinta a la original. El gen *AGER* se encuentra en el locus 6p21.32 y codifica el receptor de los productos finales de glicación avanzada (RAGE), al cual se enlazan los productos finales de glicación avanzada (AGEs) y otros tipos de ligandos. Los AGEs son moléculas heterogéneas que se generan a partir de modificaciones postraduccionales no enzimáticas de macromoléculas, como proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. La activación de la vía de señalización relacionada con el gen *AGER* y su receptor RAGE da lugar a las distintas complicaciones que podemos encontrar a edades tempranas en el SD. La vía AGE/RAGE provoca alteraciones en diversas rutas de señalización, lo que altera la

expresión génica y la producción de citocinas proinflamatorias. Bajo este contexto, el estudio del gen *AGER*, así como de sus polimorfismos 374T/A y -429T/C, es importante, ya que este gen ejerce sus efectos patológicos a través de la vía AGE/RAGE, provocando estrés oxidativo mediante la activación de NADPH oxidasa y los factores de transcripción NF- κ B. Por lo tanto, el estudio de los AGEs, RAGE y su vía de señalización es crucial para comprender los diferentes mecanismos subyacentes de las enfermedades asociadas y para identificar posibles estrategias terapéuticas que contribuyan a optimizar la salud y elevar la calidad de vida en estas poblaciones.

IV. REVISIÓN DE LITERATURA

4.1. Síndrome de Down

4.1.1 Definición

La trisomía 21 (T21), el término clínico para el síndrome de Down es el resultado de una triplicación completa o parcial del cromosoma 21 es la anormalidad cromosómica más común compatible con la vida en los seres humanos (1). Este síndrome se encuentra asociado con diversos problemas de salud, los cuales incluyen la discapacidad intelectual, hipotonía, malformaciones congénitas, inflamación crónica, así como una elevada incidencia de anomalías de tipo cardíaco (2).

4.1.2 Epidemiología

De acuerdo con la Organización Mundial de la salud (WHO, por sus siglas en inglés), 1 de cada 1100 niños en el mundo nace con síndrome de Down, convirtiéndolo en la cromosopatía más común dentro de los síndromes genéticos (3). Sumado a esto, su prevalencia es cada vez mayor debido a que a lo largo de las últimas décadas, la longevidad de las personas con SD ha aumentado hasta alcanzar una media de 60 años (4). A pesar de ello, estos indicadores varían entre países observándose desde 330 mil nacimientos anuales y una tasa de SD de 14.41 por cada 10 mil nacimientos en Canadá, hasta tan solo 60 mil nacimientos y una tasa de 2.9 por cada 10 mil nacimientos en países como Finlandia (5). Para el año 2018 en México se registraron a 351 niñas y 338 niños con SD, presentando una tasa de 3.7 por cada 10,000 nacimientos. En Sinaloa, la última estimación resultó en un total de 60 casos por cada 205,983 nacimientos, con una tasa de 2.9 por cada 10,000 nacimientos (6).

4.1.3 Etiología

El SD se describió por primera vez en 1866 por John Langdon Down y Jean Étienne Dominique (7). Posteriormente, el descubrimiento de la relación entre el cromosoma supernumerario 21 y el fenotipo de SD se reportó por primera vez en 1959 (8). El SD es la cromosopatía más frecuente de discapacidad intelectual (9). El desarrollo en los niños con SD se caracteriza por una disminución en su cociente intelectual, debido a una evolución más lenta comparándolos con una población sana de la misma edad especialmente en términos motores y habilidades de lenguaje (10). Su fenotipo cognitivo se ve implicado en la dificultad de emparejamiento de la morfosintaxis, así como la memoria verbal y memoria a largo plazo (11). En el síndrome, la manifestación varía entre individuos, ya que se observan diferencias en los patrones de crecimiento y un mayor riesgo de ciertas enfermedades (12). La causa del síndrome de Down es la trisomía 21 completa o parcial del cromosoma supernumerario 21, en el 95% de los casos se origina principalmente por errores en la segregación cromosómica durante la meiosis materna, aunque también puede resultar de errores en la meiosis paterna y mitosis postzigótica (13), Aproximadamente el 5% de los casos se deben a translocaciones, comúnmente $t(14;21)$ o $t(21;21)$, y el mosaicismo para la trisomía 21 se presenta en alrededor del 2% de los individuos con síndrome de Down, como puede observarse en la figura 1 (8).

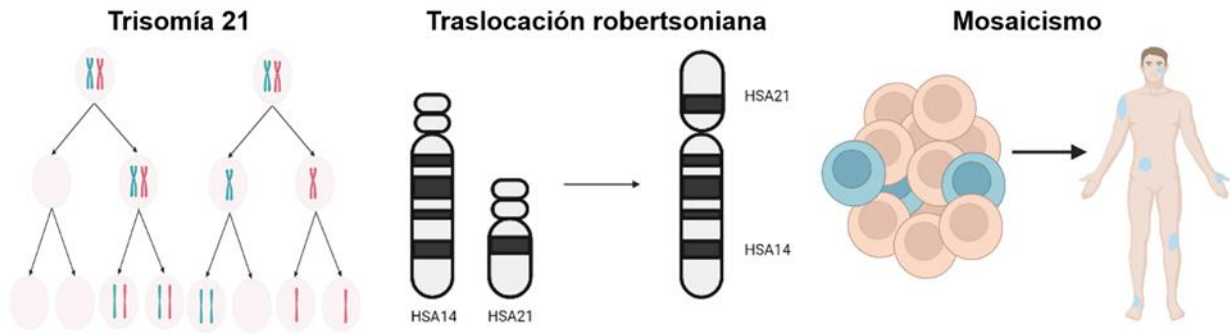


Figura 1. Mecanismos genéticos del SD. Trisomía 21: no disyunción meiótica en la fase I o II; Traslación robertsoniana: fusión de los brazos largos del cromosoma 21 y 14; Mosaicismo: error en la mitosis posterior a la fertilización que genera dos líneas celulares distintas. Tomado de **S E. Antonarakis et al. (2020)**.

El cromosoma 21 extra está asociado con un incremento de la dosis génica así como alteraciones globales en la expresión de genes (14). Se han identificado más de 40 características clínicas asociadas con este síndrome, entre las cuales se incluyen anomalías craneofaciales, hipotonía y defectos cardíacos, tal como se muestra en la Figura 2 (15). Dentro de las manifestaciones más comunes se incluyen deterioro intelectual, fisura palpebral oblicua y microcefalia (16). Además, los niños con SD presentan un riesgo elevado de comorbilidades, como disfunciones orofaciales e hipotiroidismo, que pueden afectar la alimentación y el metabolismo (17). Estas condiciones suelen persistir y empeorar con la edad, estando asociadas con trastornos neurológicos como el alzhéimer, además de la obesidad y la diabetes tipo 1 (18).

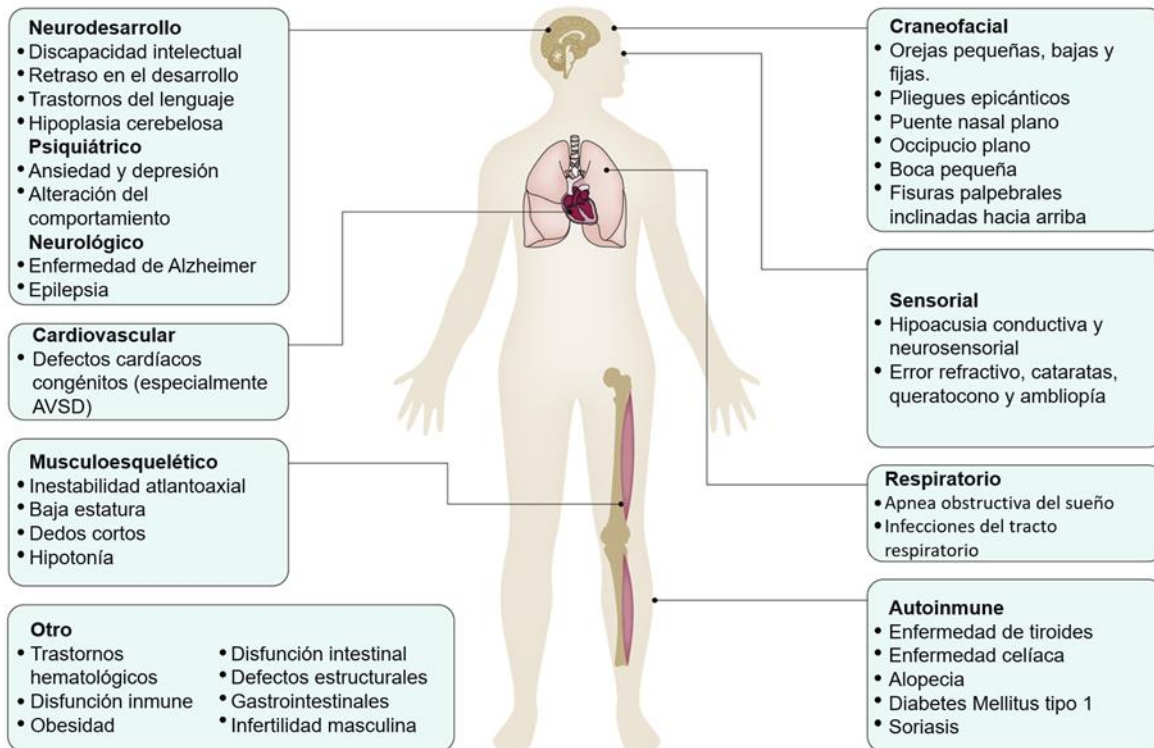


Figura 2. Manifestaciones clínicas del síndrome de Down. Adaptada de **S E. Antonarakis et al. (2020).**

4.1.4 Diagnóstico

La detección temprana de SD es esencial para prevenir complicaciones usualmente relacionadas con anomalías cardíacas y pulmonares y plantear tratamientos oportunos. En países desarrollados, el cribado prenatal es usado como método de prueba no invasivo y es altamente disponible e incluye estudio por ultrasonido (19). Durante el embarazo, es posible estimar el riesgo de SD a través de una evaluación combinada de la edad materna, translucencia nuchal, los niveles sanguíneos de gonadotropina humana coriónica materna y con la proteína A en plasma durante las semanas 11 y 14 del embarazo (estimación del riesgo en el primer trimestre) (20). El diagnóstico es realizado y entregado generalmente por pediatras y especialistas

genéticos a las familias en el periodo del postparto mediante técnicas citogenéticas (21).

Debido a que puede dificultarse el diagnóstico de este síndrome en recién nacidos, los médicos utilizan herramientas como los criterios de Hall para poder evaluar si el SD podría estar presente analizando patrones de características físicas observables (Gestal) para su evaluación (22).

Tabla 1. Criterios de Hall para evaluar la posible presencia de SD en recién nacidos

Característica observable	% de sospecha para SD
Perfil facial plano	90
Reflejo de moro destruido	85
Hipotonía	80
Hiperlaxitud	80
Piel redundante en la nuca	80
Fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba	80
Displasia de cadera	70
Clinodactilia del quinto dedo	60
Pabellones auriculares displásicos	60
Pliegue palmar transversal	45

Tomado de **Díaz-Cuéllar S et.al** (22).

4.2. Productos Finales de Glicación Avanzada (AGEs)

Los AGEs son compuestos diversos originados a partir de modificaciones postraduccionales no enzimáticas de macromoléculas, como proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, mediante su interacción con glucosa u otros sacáridos como la fructosa o pentosa (23). Bajo condiciones oxidativas, los AGEs son generados mediante las vías de los polioles y la reacción de Maillard (24), conforme a lo observado en la figura 3 (25).

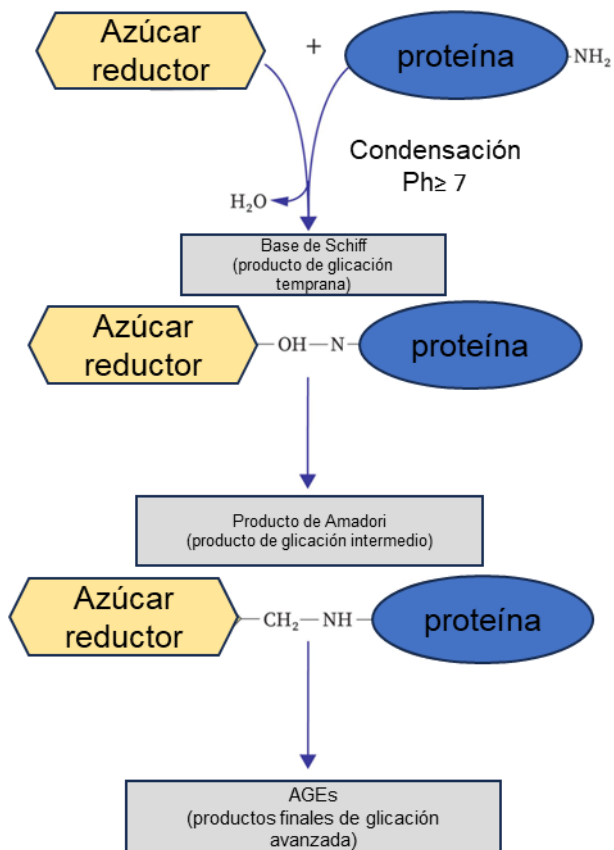


Figura 3. Reacción de Maillard para la formación de productos finales de glicación avanzada adaptado de **Pragya et.al** (25)

Esta reacción genera una base de Schiff reversible, que en el transcurso de varios días se reorganiza para formar cetoaminas o productos de Amadori. Luego estos productos experimentan deshidratación y reordenamientos, seguidos por otras reacciones que involucran compuestos dicarbonílicos, como la ciclación, oxidación y deshidratación. Esto, conduce a la formación de AGEs irreversibles (26) y a una clase heterogénea de carbonilos reactivos, siendo los más reconocidos el glioxal, metilglioxal (MGO), gliceraldehído, glicolaldehído, diacetil, y 1- y 3-desoxiglucosona (27). El MGO es un compuesto dicarbonilo altamente reactivo y el principal precursor de los AGEs, este compuesto reacciona principalmente con residuos de arginina y menormente con residuos de lisina para la formación de AGEs derivados de MGO (28).

La formación fisiológica de los AGEs ocurre en el organismo durante el envejecimiento (29). En sistemas biológicos, el proceso de formación endógena de AGEs y su acumulación en varios tejidos comienza bajo condiciones de hiperglicemia diabética y de estrés oxidativo (30). Se ha descrito que aproximadamente el 10% de los AGEs consumidos en la dieta son captados por el intestino delgado y entran al torrente sanguíneo, de los cuales cerca de un tercio son excretados a través de la orina en las primeras 72 h, y el resto se almacena en el organismo (31). Cuando el almacenamiento supera a los mecanismos de detoxificación, los AGEs contribuyen a enfermedades neurodegenerativas como el alzhéimer (AD), lesiones cerebrales traumáticas y esclerosis lateral amiotrófica (32). Por otro lado, las fuentes exógenas de AGEs se incluyen en el consumo de dietas con alto contenido en carbohidratos, té, café, cerveza, así como comidas fermentadas, rostizadas, horneadas o fritas (33). Los AGEs

ejercen su acción patológica al interactuar con sus receptores celulares específicos (RAGEs) los cuales se unen a los AGEs de manera saturada (34).

Los AGEs inducen estrés oxidativo y aumentan significativamente la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), las cuales tienen el potencial de dañar proteínas y promover su modificación (35). Y, como consecuencia, desencadenan inflamación, estando profundamente vinculados a la patogénesis de diversas enfermedades (36). En la investigación médica, se ha relacionado a los AGEs con efectos perjudiciales en enfermedades inflamatorias, autoinmunes y también en aquellas asociadas con la dieta (37). Existe evidencia acumulada que indica que estas moléculas participan en la patogénesis de diversos trastornos, como el daño hepático alcohólico, las complicaciones vasculares diabéticas y la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) (38). Así como también en enfermedades asociadas al envejecimiento, como el cáncer y las metástasis, enfermedades cardiovasculares, diabetes, osteoporosis y la enfermedad de alzhéimer (39). Dado que varias enfermedades han sido asociadas a los AGEs, también se ha señalado que estos desempeñan un papel central como biomarcadores, así como en la predicción de la enfermedad, el estado de actividad de la misma o la respuesta a terapias (40).

4.3. Receptor de los Productos Finales de Glicación Avanzada (RAGE)

El receptor de los productos finales de glicación avanzada (RAGE) es de superficie celular y miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas (41). Fue descrito por primera vez como un receptor para AGEs en el pulmón, órgano donde más se expresa en condiciones fisiológicas normales (42), aunque también se encuentra en neuronas, células endoteliales, microglía y células inmunitarias. Se considera un receptor

multiligando ya que, en adición a los AGEs, muchos otros ligandos pueden unirse a RAGE, incluyendo proteínas S100, calgranulinas, un grupo de movilidad alta box1 (HMGB1), ácido liso fosfatídico (LPA), péptido beta-amiloide (A β), isletas de péptidos amiloides (IAPP) y el antígeno tipo 1 para macrófagos (43,44). RAGE también es considerado un receptor de reconocimiento de patrones involucrado en la identificación de moléculas endógenas secretadas durante la respuesta fisiológica al estrés o la inflamación crónica (33). Siendo similar a los receptores tipo-toll, se sabe que su activación es vital para iniciar la respuesta inmunitaria (45). RAGE media sus acciones patológicas al generar estrés oxidativo mediante la activación de NADPH oxidasa y el factor de transcripción NF- κ B (46). Participa en la resolución de la inflamación, reparación de tejidos, así como la homeostasis ósea. En muchas enfermedades, incluyendo complicaciones de diabetes, cáncer y la enfermedad de alzhéimer, RAGE se encuentra sobre expresado, contribuyendo a la progresión de estas enfermedades manteniendo un ambiente inflamatorio (47).

Estructuralmente, RAGE humano de longitud completa es una proteína de 45 kDa, con 3 dominios mayores: un dominio extracelular con 23-342 residuos de aminoácidos, un dominio hidrofóbico transmembrana con 343-363 residuos de aminoácidos, y un dominio citoplasmático intracelular con 404-464 residuos (Figura 4) (48). El receptor soluble para los productos finales de glicosilación avanzada (sRAGE) no tiene función de transmisión de señales debido a su falta de dominios transmembrana e intracelulares (49). sRAGE, isoforma de RAGE, circula libre y de igual manera se une con AGEs pero actúa como antagonista de RAGE, ya que esta unión no induce inflamación ni estrés oxidativo (50). sRAGE es producido por escisión proteolítica del

dominio extracelular del receptor unido a la membrana plasmática (mRAGE), proceso donde las señales inflamatorias se encuentran sobre-reguladas (51). También se obtiene por un splicing alternativo del gen AGER que conduce a la producción de la isoforma secretada endógena soluble (esRAGE) (52). En los seres humanos, sRAGE disminuye en condiciones patológicas como la aterosclerosis, la enfermedad de las arterias coronarias, la hipertensión, la hipercolesterolemia, la afección pulmonar obstructiva crónica, la disfunción cardíaca y la enfermedad de Alzheimer (35). Recientemente ha empezado a considerarse a sRAGE como un biomarcador de estrés oxidativo y de la actividad de RAGE anclado a la membrana (53). sRAGE se compone tanto de cRAGE (RAGE anclado a la membrana) como de esRAGE (RAGE endógeno). En personas saludables los niveles séricos de sRAGE son 4 o 5 veces mayores que los niveles de cRAGE en suero (54).

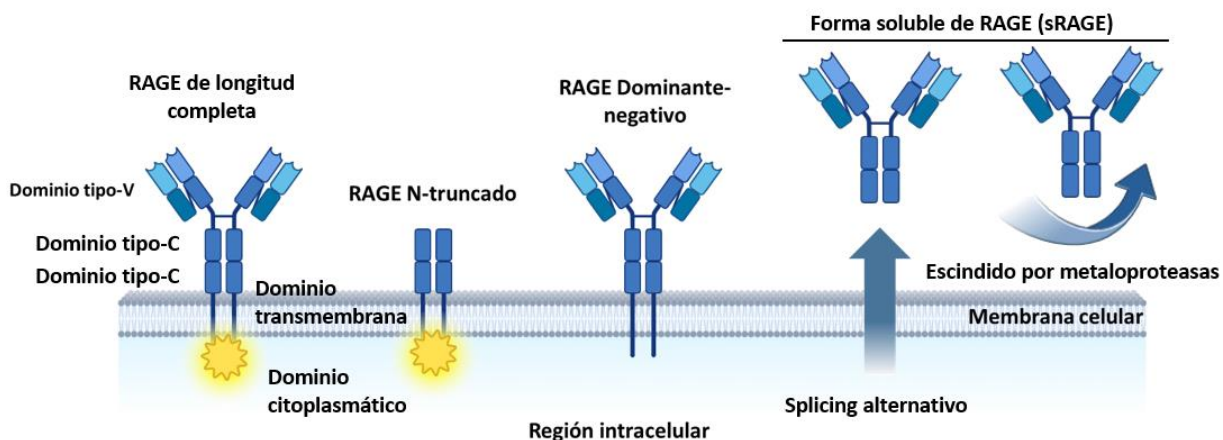


Figura 4: RAGE de tamaño completo y sus isoformas adaptado: el tamaño completo de RAGE consiste de un dominio variable (dominio-V), dos dominios constantes (C1 y C2), un dominio transmembrana, y el dominio citoplasmático; la isoforma negativa dominantes RAGE (DN-RAGE) carece del dominio citoplasmático, RAGE N-truncado (N-RAGE) carece del dominio tipo V, y su RAGE secretor o soluble (sRAGE) con sus respectivos dominios. **Adaptado de Taneja et.al (55)**

4.4 Vía AGE/RAGE

La vía AGE/RAGE está compuesta por AGE, RAGE y sRAGE. AGE y RAGE han sido acuñados como “estresores”, mientras que sRAGE, degradadores enzimáticos de AGE (glioxalasa-1 y glioxalasa-2) eliminadores de AGE mediados por el receptor y agentes que bajan los niveles de AGEs en sangre han sido acuñados como “anti estresores” (56). La interacción de la vía AGE/RAGE resulta en la perturbación de una gran variedad de vías de señalización, las cuales causan estrés oxidativo, así como la activación para el factor de transcripción NF- κ B, TGF- β , MAPK y la modulación de genes de transcripción y generación de citoquinas pro-inflamatorias (57). Los AGEs interactúan con RAGE para producir especies reactivas de oxígeno (ROS), a través de

la activación del dinucleótido nicotinamida adenina fosfato oxidasa (NADPH), el cual activa al factor nuclear kappa-B (NF-κB) (58). NF-κB transcribe numerosos genes proinflamatorios, como el factor-α de necrosis tumoral (TNF-α), interleucinas (IL)-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-9 (59), proteína 1 quimioatrayentes de monocitos, VCAM-1 e ICAM-1 (60). Estas interacciones pueden afectar las funciones celulares, la motilidad y el metabolismo (35). sRAGE se encuentra sobre expresado cuando aumentan los niveles circulantes de AGEs (61). Se considera un agente citoprotector, ya que ayuda a mitigar los efectos negativos derivados de la interacción entre RAGE y sus ligandos (62).

4.5 GEN *AGER* (Receptor de los productos finales de glicación avanzada)

El gen *AGER* (símbolo oficial) codifica al receptor específico de producto final de glicación avanzada RAGE (63). Se localiza en el locus 6p21.3 (Figura 6) (64).

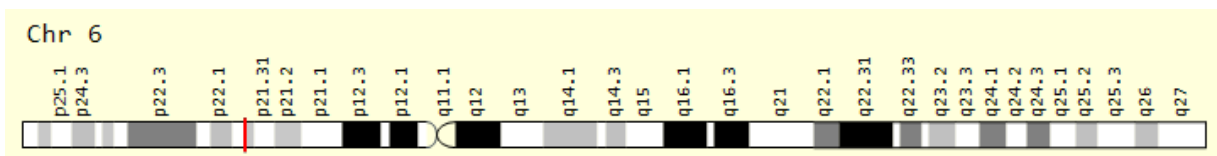


Figura 5. Localización del gen *AGER*. El gen RAGE está localizado en el cromosoma 6p21.3. Bandas según Ensemble. Tomado de **Gene Cards, 2018**

El gen *AGER* mide 1.7 kb y su extremo 5' comienza en la posición -505, región superpuesta con el gen *PBX2*. Contiene 11 exones y 10 intrones (Figura 6) (65). Se han identificado múltiples variantes genéticas en *AGER* incluyendo -429T/C (rs1800625), -374T/A (rs1800624) y G82S (rs2070600), las cuales pueden afectar la expresión o la función de RAGE (66).

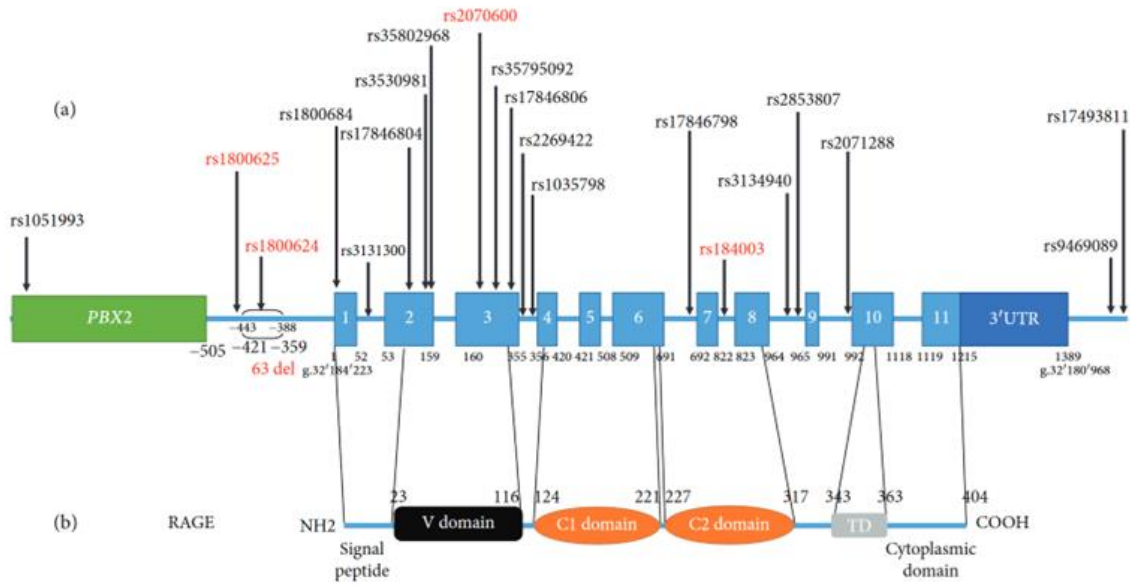


Figura 6.- Gen *AGER* (a) Representación del transcrito predominante humano *AGER* con sus principales polimorfismos descritos hasta la fecha; los polimorfismos mostrados en rojo son los más frecuentes. (b) Representación de la proteína humana RAGE correspondiente al transcrito RAGE. **Tomado de Serveaux-Dancer et.al** (65).

Aunque *AGER* tiene numerosos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP por sus siglas en inglés), se le han identificado dos SNPs funcionales llamados -374T/A (rs1800624) y -429T/C (rs1800625) en la región promotora (67). El polimorfismo -374T/A incrementa la actividad transcripcional disminuyendo el apego del factor nuclear a la región reguladora (68). El polimorfismo -429T/C del promotor aumenta la expresión de RAGE, lo cual podría influir en la patogénesis de enfermedades inflamatorias; también se ha asociado con un incremento en la cantidad de AGEs (65).

4.6 Complicaciones relacionadas por alteraciones en la vía AGE/RAGE

Numerosos estudios en la literatura hacen un hincapié en el impacto de la vía AGE/RAGE en la regulación de la obesidad. Además de su relación con la resistencia a la insulina, la evidencia sugiere que la señalización a través de la vía AGE/RAGE/DIAPH1 juega un papel clave como vía obesogénica, presentando múltiples objetivos terapéuticos (69). La obesidad suele estar relacionada con un mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico, que incluye resistencia a la insulina en casos de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, hígado graso así como complicaciones vasculares, las cuales se atribuyen a una sobreproducción de adipocinas por los adipocitos (23). Las vías de estrés oxidativo asociadas con la generación de AGEs han sido ampliamente estudiadas en adultos y se han vinculado con la inflamación, la disfunción endotelial, alteraciones en la homeostasis de la glucosa y el desarrollo de síndrome metabólico (70). El receptor RAGE está implicado en la progresión de la obesidad y se ha correlacionado con el proceso inflamatorio del tejido adiposo, la hipertrofia de los adipocitos y la sensibilidad a la insulina (71). Por otro lado, la activación de la vía AGE/RAGE en el tejido adiposo parece desempeñar un papel clave en la progresión de la obesidad relacionada con la resistencia a la insulina. Los posibles mecanismos patogénicos incluyen, pero no se limitan a, la alteración de la señalización de la insulina, la promoción de la hipertrofia de los adipocitos y disfunciones relacionadas con estas complicaciones (72). Se sabe que la inflamación es un mecanismo de defensa natural del sistema inmunitario en los tejidos del cuerpo. Sin embargo, la inflamación crónica está asociada con la progresión de enfermedades metabólicas y cardiovasculares, como la diabetes tipo 2 y la aterosclerosis. Además, las condiciones inflamatorias desempeñan un papel crucial en

el SD (73). La prevalencia de diabetes en niños con SD es 3 veces mayor que en niños normales, adicionalmente, el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2 ocurren en edades más tempranas en el SD (74). RAGE es un factor mediador importante en la diabetes y disfunción de las células beta pancreáticas (75). En el cerebro de pacientes con SD que llegan a desarrollar demencia o deterioro cognitivo leve, es visible la presencia de cambios anatomopatológicos compatibles con la enfermedad de alzhéimer (EA) (76). EA es una de las principales condiciones asociadas a demencia en población de adultos mayores que conducen a la disfunción cognitiva, caracterizándose por la acumulación de placas seniles extracelulares y ovillos neurofibrilares intracelulares (77). En el SD, los cambios neurodegenerativos asociados con la enfermedad de Alzheimer siguen un patrón similar al de las formas esporádicas de EA, aunque se presentan a edades más tempranas (78). La activación de la vía AGE/RAGE en neuronas corticales primarias aumenta la formación de A β 1-42 y la fosforilación de tau, mediante la sobreexpresión de catepsina B y la endopeptidasa de asparagina (AEP), respectivamente (79).

4.7 Complicaciones relacionadas con los polimorfismos -374T/A y -429T/C del gen *AGER*.

Varios estudios han mostrado que el polimorfismo -374T/A del gen *AGER* está asociado con diversas condiciones. El alelo -374A se ha asociado con un efecto protector contra la disfunción cardiovascular y la gravedad de algunas enfermedades, aunque otros estudios no han encontrado esta relación en enfermedades cardiovasculares o diabetes (80). En cuanto a la retinopatía diabética, algunos estudios sugieren que este polimorfismo podría ser un factor de riesgo en poblaciones caucásicas y pakistaníes (25,81). Además, tanto el polimorfismo -374T/A como el -429T/C se han vinculado a enfermedades visuales, como la degeneración macular relacionada con la edad (82). En particular, el alelo -429C ha mostrado una mayor asociación con el daño macular (83) y se ha relacionado con un riesgo incrementado de varios tipos de cáncer, incluyendo oral y gástrico (84,85). Además, estudios sugieren que el polimorfismo -429T/C aumenta el riesgo de cáncer gástrico, de mama y de pulmón (86,87). También se ha observado que este polimorfismo está vinculado con una mayor susceptibilidad al carcinoma hepatocelular (88,89). Por último, varias investigaciones han demostrado una asociación entre los polimorfismos de *AGER* y la diabetes tipo 2 (90) así como la enfermedad de Crohn's, en poblaciones chinas (91).

V. JUSTIFICACIÓN

Los individuos con SD se enfrentan a una mayor probabilidad de desarrollar enfermedades crónico-metabólicas y degenerativas, como obesidad, diabetes o síndrome metabólico. Es necesario conocerlas desde un nivel molecular hasta lo clínicamente observable para poder ofrecer un mejor abordaje terapéutico y preventivo. Los polimorfismos genéticos pueden aumentar o reducir la probabilidad de desarrollar ciertas enfermedades. En este sentido, se sugiere que los polimorfismos del gen *AGER* -374T/A y -429T/C podrían contribuir a comprender la etiología molecular de las complicaciones en SD. Asimismo, estos polimorfismos actúan sobre la vía de señalización AGE/RAGE, donde la formación acelerada de los AGEs se encuentra presente frente a procesos patológicos en SD. Por otro lado, es importante estudiar a RAGE soluble, ya que actúa como un inhibidor del tipo competitivo de los procesos mediados por el receptor RAGE. Con esto, podríamos identificar un biomarcador novedoso y orientar futuras opciones de tratamiento que contribuyan a optimizar la salud y elevar la calidad de vida en poblaciones afectadas por la trisomía 21.

VI. HIPÓTESIS

Existe una asociación de los polimorfismos -374T/A y -429T/C del gen *AGER* con los niveles circulantes de AGEs y sRAGE en individuos con SD comparado con una población control, que afectan sus indicadores antropométricos y bioquímicos.

VII. OBJETIVOS

7.1 Objetivo general

Identificar la presencia de los polimorfismos -374T/A y -429T/C del gen *AGER* y su asociación con los niveles de AGEs, sRAGE, indicadores antropométricos, química sanguínea y perfil lipídico en población con SD.

7.2 Objetivos específicos

1. Caracterizar a la población de estudio según sus indicadores antropométricos, química sanguínea y perfil lipídico en individuos con SD y en una población control.
2. Determinar la frecuencia alélica de los polimorfismos -374T/A y -429T/C del gen *AGER* en individuos con SD y en una población control.
3. Caracterizar a la población de estudio de acuerdo a los niveles circulantes de AGEs, sRAGE en individuos con SD y en una población control.
4. Analizar la asociación entre los polimorfismos del gen *AGER* y los niveles circulantes de AGEs, sRAGE, así como los indicadores antropométricos, química sanguínea y perfil lipídico en individuos con SD en comparación con una población control.

VIII. MATERIALES Y MÉTODOS

8.1 Diseño experimental

8.1.1 Tipo de estudio

Estudio de casos y controles de carácter descriptivo, transversal, comparativo, con un muestreo no aleatorio.

8.1.2 Población de estudio

Con el propósito de esta investigación, los participantes del estudio fueron reclutados a través de una convocatoria abierta publicada en redes sociales. Para personas de ambos sexos, con edades de 3 años o superior, que cumplieran con diagnóstico de SD y personas euploides. Se dividieron a los participantes en dos grupos, a) con SD y b) sin SD (controles euploides). Una vez que firmaron la carta de consentimiento informado se procedió a tomar las muestras biológicas y a realizar el historial clínico de cada participante, siguiendo los principios bioéticos, conforme a las directrices establecidos en la declaración de Helsinki.

8.1.3 Criterios de selección

Para la formación de los grupos de estudio, se tomaron en cuenta los siguientes criterios al momento de la selección de la muestra.

8.1.3.1 Criterios de inclusión

Grupo control: individuos de características eugénicas, carta de consentimiento informado firmada por padres o tutores de los menores de edad, así como carta de asentimiento por parte de la persona que aceptó integrarse al estudio.

Grupo con síndrome de Down: En el presente estudio se incluyó a individuos con diagnóstico citogenético previo correspondiente a SD, carta de consentimiento

informado firmada por padre o tutor, así como carta de asentimiento por parte de la persona que se integra al estudio.

8.1.3.2 Criterios de eliminación

Fueron eliminados todos los participantes que no contaban con su carta de consentimiento informado en mayores de edad o carta de asentimiento firmada por padres o tutores, que contaran con sus datos o historial clínico incompleto, una muestra biológica inadecuada para realizar los estudios moleculares, así como aquellos participantes que decidieron abandonar el estudio de manera voluntaria.

8.2 Materiales y métodos

Se llevaron a cabo las técnicas experimentales estandarizadas mencionadas a continuación, basadas en estudios previos, adaptando las metodologías al protocolo de investigación actual.

8.2.1 Evaluación antropométrica

La evaluación antropométrica fue realizada según las normativas establecidas por la Sociedad Internacional para el Avance de la Cineantropometría (ISAK). La estatura de cada participante fue medida con un estadímetro (SECA 213), y para las medidas de peso y porcentajes de grasa corporal, fue utilizada una báscula digital (Tanita BF-689). A cada participante se le tomaron las mediciones estando sin calzado y con indumentaria ligera.

Una vez que se obtuvieron los datos, se calculó el índice de masa corporal (IMC) y fue clasificado conforme a los percentiles de IMC/Edad de acuerdo con las tablas de crecimiento del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) para

niños y adolescentes (2-18 años) en la población normal, y las tablas de IMC/Edad del Instituto Nacional de Pediatría (INP) para la población con SD.

8.2.2 Toma de muestra sanguínea

Se realizó una punción venosa para la obtención de la muestra de sangre periférica bajo condiciones de ayuno (12 horas). Para la obtención del plasma, la sangre fue recolectada en tubos con aditivo EDTA K2 y para el suero, el tubo con activador de coagulación y gel de polímero separador. Se centrifugó a 3000 x g; de este mismo tubo, el paquete celular sanguíneo se almacenó a -20 °C para evaluar la frecuencia alélica de los polimorfismos -374T/A y -429T/C.

El suero fue utilizado para los siguientes análisis bioquímicos: Química sanguínea de 3 elementos (glucosa, urea y creatinina), perfil de lípidos (triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y colesterol VLDL), hemoglobina glicosilada A1c (HBA1c), y RAGE circulante. Dichos análisis se implementaron en el laboratorio del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud (CIDOCS) del Hospital Civil de Culiacán. La cuantificación de AGEs fue realizada en las instalaciones del Centro de investigación y de estudios avanzados (Cinvestav unidad regional Zacatenco) en CDMX.

8.2.3 Extracción de DNA

Para la extracción de DNA se utilizó el micrométodo de extracción de DNA para muestras de sangre periférica. Para esto se agregaron 300 µL de sangre periférica y 600 µL de buffer de lisis. Después se homogeneizó mediante Vortex e incubó a 68 °C por 5 minutos. Se adicionaron 900 µL de cloroformo y se homogeneizaron mediante Vortex por 2 minutos. Después se centrifugó a 10000 RPM durante 15 minutos.

Posteriormente se tomó el sobrenadante superior y se pasó a otro tubo de 2 ml. Se agregó 100 µL de CTAB 5%. Luego se homogeneizó suavemente y se agregó 900 µL de agua inyectable. Seguidamente se homogeneizó por agitación suavemente y se centrifugó a 10,000 RPM durante 5 minutos. Después se decantó el sobrenadante, se agregó 100 µL de NaCl 1.2 M, se homogeneizó y se agregó 1 ml de etanol 100% frío y se agitó suavemente para posteriormente centrifugar a 10,000 RPM durante 10 minutos. Una vez realizado este paso, se procedió a decantar cuidadosamente sin perder la pastilla. El siguiente paso fue agregar 1 ml de etanol 70%, centrifugar a 10,000 RPM durante 5 minutos (se repitió este paso).

Por último, se decantó cuidadosamente y se dejó secar toda la noche para después resuspender con 100 µL de buffer TE durante 30 minutos o 1 hora, a 56 °C o 68 °C (método modificado) (Green & Sambrook, 2012).

8.2.4 Integridad del ADN

Para poder medir la concentración y pureza de ADN se utilizó 1 µL de muestra en la punta de lectura del espectrofotómetro microvolumen NanoDrop™. Se utilizaron los siguientes parámetros de concentración y pureza para la cuantificación:

- Concentración: superior a 50 puntos.
- Relación 260/280 (Absorción de ácidos nucleicos): 1.7 – 2 puntos.
- Relación 260/230 (Pureza): 1.9 – 2.2 puntos.

8.2.5 Dilución de ADN y reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (qPCR)

Se realizaron diluciones de las muestras de ADN a una concentración de 10 µg en 50 µL en microtubos de 1.5 mL, previamente rotulados, con agua de grado biología molecular. Para determinar la cantidad de ADN a utilizar para la dilución se utilizó la siguiente fórmula:

$$\underline{C1V1=C2V2}$$

C1= concentración inicial de ADN, V1= volumen inicial de la muestra

C2= concentración final del ADN, V2= volumen final tras la dilución

Para la genotipificación de los polimorfismos se llevó a cabo utilizando la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (qPCR) con sondas TaqMan marcadas con colorantes fluorescentes VIC® y FAM®, utilizadas para la diferenciación alélica.

El volumen de reacción de los ensayos fue de 5 µL por pocillo. Para cada ensayo se añadió 2.4 µL de la muestra de ADN, 2.5 µL de Mastermix y 0.1 µL de sondas (rs1800624 o rs1800625, dependiendo del ensayo). La reacción se llevó a cabo en un termociclador modelo StepOnePlus de la marca Applied Biosystems con las siguientes condiciones de reacción:

STAGE 1: 95 °C por 10 minutos.

STAGE 2: 95 °C por 15 segundos y 60 °C durante 1 minuto, repitiendo un total de 40 ciclos.

STAGE 3: 60 °C por 30 segundos.

8.2.6 Cuantificación de AGEs

La cuantificación de los AGEs fluorescentes circulantes se llevó a cabo diluyendo el suero sanguíneo en una proporción de 1:40 en buffer PBS 1X. Se utilizaron microplacas oscuras de 96 pocillos, colocando las muestras por duplicado, junto a un control de PBS 1X (200 μ L por pocillo). A continuación, se midió la fluorescencia de las diluciones en el espectrofotómetro, utilizando una excitación de 360 nm y una emisión de 470 nm. Finalmente, los promedios de los fueron expresados como Unidades Arbitrarias de Fluorescencia (UAF).

Como un segundo paso, se realizó la cuantificación de proteínas totales en suero utilizando el kit comercial Thermo Scientific, Pierce, Microplate BCA Protein Assay Kit-Reducing Agent Compatible (Cat. No. 23252), conforme a las indicaciones del fabricante. Las muestras se dispusieron por duplicado en microplacas de 96 pocillos y se realizó su medición mediante un lector de placas a una longitud de onda de 562 nm. Posteriormente, Se calculo el promedio de ambas mediciones y los resultados se expresaron en μ g/mL. Tras obtener los valores, se calculó el cociente entre la cantidad de AGE fluorescente circulante y las proteínas, representándolo como UAF/ μ g/mL de proteínas.

8.2.7 Cuantificación de sRAGE

Se realizo la cuantificación de sRAGE por el experimento de inmunoabsorbancia ligado a enzimas (ELISA) tipo sándwich, mediante suero sanguíneo; utilizando el kit comercial R&D Systems DuoSet Human RAGE (Cat. No. DY1145), conforme a las indicaciones del fabricante detalladas a continuación: Se añadió el anticuerpo de captura (anticuerpo anti-RAGE humano de ratón) y se dejó incubar durante la noche a

temperatura ambiente. Posteriormente, se lavó y bloqueó la placa utilizando un diluyente de reactivo (BSA 1% en PBS 1X), y se dejó incubar durante una hora a temperatura ambiente. Se agregó la muestra (suero, curva estándar de RAGE humano recombinante o control) e incubó durante un lapso de 2 horas a temperatura ambiente. Después, se lavó la placa, se agregó estreptavidina-HRP y se incubó por 20 minutos a temperatura ambiente; Se lavó la placa, se añadió la solución de sustrato en una proporción 1:1 (peróxido de hidrógeno y tetrametilbenzidina) e incubó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Finalmente, se detuvo la reacción con ácido sulfúrico 2 N.

Las muestras se dispusieron por duplicado, junto con un control negativo; luego, se realizó la medición utilizando un lector de microplacas a longitudes de onda de 450 nm y 540 nm para corregir las deficiencias ópticas de la placa. Por último, se calculó el promedio de los duplicados y los valores registrados se expresaron en pg/mL.

8.3 Análisis estadístico

El primer paso consistió en comprobar que nuestros datos obtenidos presentaban una distribución normal con la prueba estadística Kolmogórov-Smirnov. Se procedió a calcular las medias \pm desviación estándar (DE) para los datos descriptivos.

Para el análisis de la diferencia de medias, se realizó mediante la prueba estadística t-Student (datos paramétricos), y la prueba U de Mann-Whitney para el análisis de diferencia de medianas (para datos no paramétricos).

Para analizar la correlación entre las frecuencias alélicas de los polimorfismos -374T/A y -429T/C del gen *AGER* con los indicadores clínicos, antropométricos, química sanguínea y del perfil lipídico, se compararon el grupo control (CTRL) y el grupo con SD. Para ello, se utilizó la prueba de chi-cuadrado en las variables de tipo categóricas y la prueba de Wilcoxon en las variables continuas.

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando los programas GraphPad Prism (versión 9.0) y RStudio, considerando un valor de $p < 0.05$ como criterio de significancia estadística.

IX. RESULTADOS

9.1 Población de estudio.

La población del estudio estuvo integrada por 105 participantes los cuales se dividieron en 2 grupos: CTRL (n = 55) y SD (n = 50). Para ambos grupos, se evaluaron los rangos de edad y se caracterizaron en función de los datos extraídos de sus historias clínicas.

En cuanto a la edad de los participantes, la mediana y el rango intercuartil (Q1-Q3) fueron similares en ambos grupos: 10 años en CTRL frente a 10 años en SD ($p = 0.8$). Asimismo, la distribución por sexo no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.6$), con proporciones similares de hombres y mujeres en cada grupo.

Tabla 2. Características demográficas de la población de estudio

Variable/población	CTRL n=55	SD n=50	P - valor
Sexo			0.6
Masculino	27 (49%)	27 (54%)	
Femenino	28 (51%)	23 (46%)	
Edad (años)	10 (7, 12)	10 (6, 13)	0.8

CTRL, control; SD, síndrome de Down

9.2 Características antropométricas

Con el objetivo de caracterizar y encontrar posibles variables que pudieran estar alteradas en la población de estudio, se analizaron las variables peso, estatura, circunferencia de cintura y cadera, así como el índice de masa corporal (IMC) (TABLA 2). Se observó que las medianas (y sus rangos intercuartiles, Q1-Q3) para el análisis de peso no mostraron diferencias significativas, con 32 kg en ambos grupos ($p = 0.9$). Sin embargo, la estatura fue significativamente menor en el grupo con SD (1.28 m) en

contraste con el grupo CTRL (1.38 m; $p = 0.002$). En cuanto a la circunferencia de cintura, el grupo con SD presentó un valor significativamente mayor (65 cm frente a 58 cm en el grupo control; $p = 0.005$), mientras que la circunferencia de cadera no mostró diferencias significativas ($p = 0.4$). Finalmente, se observaron diferencias significativas en el índice de masa corporal (IMC), siendo más alto en el grupo con SD (mediana de 19.1) vs el grupo CTRL (16.5; $p < 0.001$).

Tabla 3. Datos antropométricos de la población de estudio

Variable/población	CTRL	SD	P - valor
Peso (kg)	31 (24, 41)	32 (18, 46)	0.9
Estatura (m)	1.38 (1.26, 1.48)	1.28 (1.05, 1.4)	<0.002
Cintura (cm)	58 (53, 63)	65 (56,75)	<0.005
Cadera (cm)	70 (64, 81)	78 (61, 86)	0.4
IMC	16.5 (15.4, 18.2)	19.1 (16.8, 24)	<0.001

CTRL, control; SD, síndrome de Down; IMC, índice de masa corporal. Valores representados como medianas (rango intercuartil Q1-Q3)

9.3 Características bioquímicas de la población de estudio

Los parámetros analizados para evaluar el perfil bioquímico incluyeron las concentraciones del perfil lipídico y de los parámetros de química sanguínea.

En la Tabla 4 se presentan las variables bioquímicas de los grupos de estudio (SD vs. CTRL) y su distribución. No encontramos diferencias estadísticamente significativas para los niveles de HBA1c y glucosa entre los grupos (mediana de 5.20% en CTRL frente a 5.06% en SD; $p = 0.6$) y 93 mg/dL (rango intercuartil 85-104) frente a 92 mg/dL (rango intercuartil 86-99); $p = 0.3$, respectivamente.

En cambio, los niveles de ácido úrico resultaron claramente mayores en el grupo con SD en comparación con el grupo CTRL (5.35 mg/dL frente a 3.86 mg/dL; $p < 0.001$).

Además, los niveles de urea también resultaron ser mayores en el grupo con SD (28 mg/dL) frente al grupo CTRL (23 mg/dL; $p < 0.001$). Por otro lado, no se apreció una diferencia estadística para los niveles de creatinina entre ambos grupos ($p = 0.11$).

Tabla 4. Valores de bioquímica sanguínea en la población de estudio.

Variable	CTRL	SD	P - valor
HbA1c	5.2 (4.9, 5.3)	5 (4.7, 5.5)	0.6
Ácido úrico (mg/dL)	3.8 (3.3, 4.5)	5.3 (4.5, 5.8)	<0.001
Glucosa (mg/dL)	93 (85, 104)	92 (86,99)	0.3
Urea (mg/dL)	23 (17, 29)	28 (23, 31)	<0.001
Creatinina (mg/dL)	0.4 (0.3, 0.5)	0.5 (0.4, 0.6)	0.11

CTRL, control; SD, síndrome de Down; HbA1c, hemoglobina glucosilada A1c. Valores representados como medianas (rango intercuartil Q1-Q3).

Se evaluó el perfil de lípidos mediante las concentraciones en suero de colesterol total, triglicéridos, C-HDL, C-VLDL y C-LDL. (TABLA 5). Los valores de colesterol total y C-LDL no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con SD y CTRL ($p = 0.4$ y $p = 0.9$, respectivamente). Sin embargo, los niveles de triglicéridos y C-VLDL fueron notoriamente más elevados en el grupo con SD en contraste con el grupo CTRL ($p = 0.001$). Por otro lado, los valores de C-HDL fueron significativamente menores en el grupo con SD (45 mg/dL) frente al grupo CTRL (58 mg/dL; $p < 0.001$).

Tabla 5. Valores de perfil lipídico.

Variable/población	CTRL	SD	P - valor
Colesterol (mg/dL)	158 (44)	154 (44)	0.4
Triglicéridos (mg/dL)	63 (22)	97 (33)	<0.001
C - HDL (mg/dL)	58 (17)	45 (16)	<0.001
C - LDL (mg/dL)	88 (31)	87 (34)	>0.9
C - VLDL (mg/dL)	13 (4)	19 (6)	<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. Los valores se representan como medianas (rango intercuartílico).

9.4 Frecuencia alélica de los polimorfismos -374T/A y -429T/C del gen *AGER* en población con SD y control

Para el análisis de las frecuencias alélicas en la población de estudio, se observó que para el polimorfismo de *AGER* -374T/A, el alelo T es el mayoritario, presente en un 72.38% de los casos, mientras que el alelo A tiene una frecuencia menor, del 27.62%. En cuanto a su distribución genotípica, la mayoría de los individuos son homocigotos para el alelo T (T/T), seguidos de heterocigotos (T/A), y finalmente, una minoría es homocigota para el alelo A (A/A), lo que refleja una mayor frecuencia del alelo T en la población. El valor de p de 1 indica que las frecuencias observadas para los genotipos (T/T, T/A, A/A) están en perfecto equilibrio con las esperadas bajo el modelo de Hardy-Weinberg, lo que sugiere que no hay factores evolutivos importantes afectando este locus en la población estudiada.

Tabla 6.- Frecuencia genotípica del polimorfismo -374T/A (rs1800624)

SNPs Genotipo <i>AGER</i> -374T/A						
Población total						
Alelo	Frecuencia	Porcentaje	Genotipo	Frecuencia	Porcentaje	HWE (P VALOR)
T	152	72.38	T/T	55	52.38	1
A	58	27.62	T/A	42	40	
			A/A	8	7.62	

HWE, equilibrio de Hardy-Weinberg.

Por otro lado, el análisis de las frecuencias alélicas en la población de estudio para el polimorfismo de *AGER* -429T/C mostró que el alelo T es el mayoritario, presente en un 85.71% de los casos, mientras que el alelo C tiene una frecuencia menor, del 14.29%. En cuanto a su distribución genotípica, la mayoría de los individuos son homocigotos para el alelo T (T/T), seguidos de heterocigotos (T/C), y finalmente, una minoría es homocigota para el alelo C (C/C), lo que refleja una mayor frecuencia del alelo T en la población. El valor de p de 1 indica que las frecuencias observadas para los genotipos (T/T, T/C, C/C) están en perfecto equilibrio con las esperadas bajo el modelo de Hardy-Weinberg, lo que sugiere que no hay factores evolutivos importantes afectando este locus en la población estudiada.

Tabla 7.- Frecuencia genotípica del polimorfismo -429T/C (rs1800625)

SNPs Genotipo <i>AGER</i> -429T/C						
Población total						
Alelo	Frecuencia	Porcentaje	Genotipo	Frecuencia	Porcentaje	HWE (P VALOR)
T	180	85.71	T/T	77	73.33	1
C	30	14.29	T/C	26	24.76	
			C/C	2	1.9	

HWE, equilibrio de Hardy-Weinberg.

9.5 cuantificación de AGEs y sRAGE en los grupos de estudio

Para determinar los niveles de AGEs y sRAGE en los participantes del estudio, se realizaron sus respectivas cuantificaciones mediante las técnicas de fluorescencia y ELISA, utilizando muestras de suero sanguíneo. Además, se cuantificaron las proteínas totales mediante el método de Pierce, obteniendo un cociente.

Los resultados indicaron que los niveles de AGEs fluorescentes circulantes eran estadísticamente mayores en la población con SD en contraste con el grupo CTRL, con un valor de $p = 0.0007$.

Tabla 8.- Valores de AGEs fluorescentes circulantes en SD vs CTRL.

Variable/población	CTRL	SD	P - valor
AGEs fluorescentes circulantes (UAF/ μ g/mL)	134.6 \pm 118.7	139.7 \pm 39.02	<0.0007

AGEs, productos finales de glicación avanzada; CTRL, control; SD, síndrome de Down; UAF, unidades arbitrarias de fluorescencia.

Posteriormente, se evaluaron las concentraciones de sRAGE mediante su cuantificación utilizando el método ELISA tipo sándwich. Los resultados mostraron que los niveles de sRAGE fueron significativamente mayores en la población CTRL en comparación con la población con SD, con valores de 1930 \pm 1259 pg/mL frente a 852.1 \pm 422.5 pg/mL, respectivamente.

Tabla 9.- Valores de sRAGE circulante en SD y CTRL.

Variable/población	CTRL	SD	P - valor
sRAGE (pg/mL)	1930 \pm 1259	852.1 \pm 422.5	<0.0001

sRAGE, receptor soluble de productos finales de glicación avanzada CTRL, control; SD, síndrome de Down.

9.6 Análisis de Asociación de Polimorfismos del Gen *AGER* con Niveles de AGEs Circulantes

Los grupos de estudio se clasificaron según el polimorfismo y su frecuencia alélica. Se realizó una regresión logística para obtener los valores p y las razones de momios (odds ratio). Los valores p se compararon con los del grupo control, de manera similar a lo presentado en las tablas anteriores. El análisis se centró en la asociación entre los polimorfismos del gen *AGER* (-374T/A y -429T/C) y los niveles circulantes de AGEs, los cuales son biomarcadores clave en la evaluación del estrés oxidativo y la inflamación crónica.

Al analizar la asociación entre el polimorfismo -374T/A del gen *AGER* y los niveles de AGEs circulantes, no se encontraron diferencias significativas en su frecuencia alélica, independientemente del modelo genético utilizado (codominante, dominante, recesivo o log-aditivo), según lo mostrado en la tabla 10.

Tabla 10.- Asociación del polimorfismo -374T/A con niveles de AGEs circulantes en la población de estudio

SNP: Genotipo <i>AGER</i> -374T/A ajustado por: sexo								
	n	me	se	dif	menor	mayor	p-valor	AIC
Codominante								
T/T	55	-257.4	65.76	0			0.6345	1622
T/A	42	-325.4	78.96	-67.96	-282.6	146.7		
A/A	8	-429.8	315.08	-172.41	-568.8	223.98		
Dominante								
T/T	55	-257.4	65.76	0			0.4177	1620
T/A-A/A	50	-342.1	81.74	-84.67	-288.6	119.28		
Recesivo								
T/T-T/A	97	-286.9	50.44	0			0.4674	1620
A/A	8	-429.8	315.08	-142.98	-527.2	241.2		
Sobredominante								
T/T-A/A	63	-279.3	69.02	0			0.6657	1621
T/A	42	-325.4	78.96	-46.07	-254.5	162.33		
log-Aditivo								
0,1,2				-78.03	-239	82.91	0.3442	1620

me (media); Promedio de la variable continua en cada grupo genotípico; se (error estándar): Variabilidad de la media en cada grupo; dif (diferencia); Diferencia entre las medias de cada grupo genotípico en comparación con el grupo de referencia; menor/mayor; Intervalos de confianza del 95% para la diferencia en las medias; AIC (Criterio de Información de Akaike); Mide la calidad del ajuste del modelo; valores más bajos indican un mejor ajuste.

Asimismo, el polimorfismo -429T/C del gen *AGER* no mostró una asociación significativa con los niveles circulantes de AGEs ($p = 0.5827$), según lo mostrado en la tabla 11.

Tabla 11. Asociación del polimorfismo -429T/C con niveles de AGEs circulantes en la población de estudio

SNP: Genotipo <i>AGER</i> -429T/C ajustado por: sexo								
	n	me	se	dif	menor	mayor	p-valor	AIC
Codominante								
T/T	77	-298.6	46.54	0			0.5827	1622
T/C	26	-324.5	158.91	-25.886	-263.3	211.5		
C/C	2	83.7	15.29	382.325	-367.3	1132		
Dominante								
T/T	77	-298.6	46.54	0			0.9778	1621
T/C-C/C	28	-295.3	148.73	3.291	-227.8	234.4		
Recesivo								
T/T-T/C	103	-305.2	52.63	0			0.3079	1620
C/C	2	83.7	15.29	388.854	-354.9	1132.7		
Sobredominante								
T/T-C/C	79	-288.9	45.86	0			0.7691	1621
T/C	26	-324.5	158.91	-35.545	-272.2	201.1		
log-Aditivo								
0,1,2				32.659	-174.9	240.2	0.7584	1621

me (media); Promedio de la variable continua en cada grupo genotípico; se (error estándar): Variabilidad de la media en cada grupo; dif (diferencia): Diferencia entre las medias de cada grupo genotípico respecto al grupo de referencia; menor/mayor: Intervalos de confianza del 95% para la diferencia en las medias; AIC (Criterio de Información de Akaike.): Mide la calidad del ajuste del modelo; valores más bajos son mejores.

De igual manera, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al asociar los niveles de sRAGE y AGEs circulantes en el grupo con SD. Finalmente, se realizó un análisis de regresión lineal univariado para examinar los niveles de AGEs circulantes en función del genotipo *AGER* -429T/C en pacientes con SD. Aunque se observó una tendencia hacia niveles más altos de AGEs circulantes en los individuos con los genotipos T/C y C/C en comparación con aquellos con el genotipo T/T (144 vs. 129), esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.4$).

Asimismo, se exploraron otras variables de laboratorio en relación con el genotipo *AGER* -429T/C en pacientes con SD. Los niveles de colesterol total y C-HDL mostraron diferencias significativas entre los genotipos, siendo el colesterol total más alto y el C-HDL más bajo en los genotipos T/C y C/C ($p = 0.041$ y $p = 0.035$, respectivamente).

Tabla 12.- Niveles de AGEs circulantes en pacientes con SD polimorfismo - 429T/C modelo univariado.

Variables	Genotipo		p-valor
	T/T	T/C-C/C	
	N = 32	N = 18	
sRAGE (pg/mL)	867 (412)	717 (594)	0.5
AGEs fluorescentes circulantes (UAF/ug/mL)	129 (39)	144 (70)	0.4
Colesterol (mg/dL)	150 (38)	172 (52)	0.041
Trigliceridos (mg/dL)	91 (28)	104 (47)	0.2
C - HDL (mg/dL)	43 (11)	53 (15)	0.035
C-LDL (mg/dL)	83 (22)	98 (41)	0.3
C -VLDL (mg/dL)	18 (6)	20 (9)	0.2
HBA1c	5.20 (0.71)	5.00 (0.65)	0.11
Acido Urico (mg/dL)	5.00 (1.33)	5.40 (0.82)	0.4
Glucosa (mg/dL)	92 (9)	90 (17)	0.3
Urea (mg/dL)	28 (6)	25 (14)	0.7

AGEs, productos finales de glicación avanzada; sRAGE, receptor de productos finales de glicación avanzada; 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. Todos los valores se presentan como medianas (rango intercuartílico). HBA1c: hemoglobina glucosilada A1c, representada también como mediana.

Aunque el análisis de regresión univariado no muestra diferencias estadísticas en el efecto de los AGEs y sRAGE en la población con SD portadora del polimorfismo *AGER* -429T/C ($p = 0.4$ y $p = 0.5$, respectivamente), el análisis de regresión multivariado

revela diferencias estadísticas significativas en los niveles de AGEs circulantes ($p = 0.049$). Además, se observa una tendencia que sugiere que los niveles de colesterol total y C-HDL podrían estar influenciados por la presencia de este polimorfismo.

Tabla 13.- Niveles de AGEs circulantes, sRAGE en pacientes con SD polimorfismo -429T/C modelo multivariado

Característica	OR	95% IC	P - valor
sexo			
Femenino			
Masculino	0.62	0.14, 2.63	0.5
Edad	0.93	0.71, 1.18	0.6
IMC	0.93	0.75, 1.12	0.4
Colesterol (mg/dL)	1.03	1.00, 1.06	0.071
C - HDL (mg/dL)	1.05	0.99, 1.11	0.092
AGEs fluorescentes circulantes (UAF/pg/mL)	1.02	1.00, 1.05	0.049
sRAGE (pg/mL)	1	1.00, 1.00	0.7

IMC, índice de masa corporal; C – HDL, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; AGEs, productos finales de glicación avanzada; sRAGE, receptor de los productos finales de glicación avanzada; OR, razón de momios; IC, intervalo de confianza.

X. DISCUSIÓN

En el presente estudio se evalúan parámetros antropométricos y bioquímicos, además de cuantificar AGEs y sRAGE en niños y adolescentes con SD y el grupo control, donde las edades varían entre los 3-18 años.

La detección temprana del SD es importante para brindar un mejor asesoramiento sobre las posibles complicaciones asociadas a este síndrome (19). El riesgo de presentar SD puede estimarse mediante la edad materna, pruebas de ultrasonido y análisis bioquímicos sanguíneos de la madre (20). La presencia de trisomía 21, parcial o completa, aumenta el riesgo de comorbilidades en los niños con este síndrome, incluyendo complicaciones metabólicas (17), defectos cardíacos (15) y trastornos neurológicos (18).

En nuestro estudio, se observó que los niños y adolescentes con SD mostraron una estatura menor en comparación con el grupo control, lo que coincide con lo reportado en otros estudios (92,93). La razón de una estatura menor no ha sido completamente aclarada, aunque se ha sugerido que podría estar relacionada con una disfunción endocrina en el hipotálamo, lo que ocasionaría una deficiencia en la hormona del crecimiento (GH), considerada uno de los factores que afectan el crecimiento en niños con SD (94). Por otro lado, los valores de circunferencia de cintura y el IMC resultaron elevados en nuestro grupo con SD, en concordancia con estudios de composición corporal en esta población (93), que reportan una mayor tendencia al sobrepeso y la obesidad en personas con SD (95).

Por otro lado, en nuestro grupo de estudio con SD encontramos que los niveles de urea y ácido úrico mostraron diferencias estadísticamente significativas, con niveles más elevados en comparación con el grupo control ($p < 0.0001$), resultados consistentes con otros estudios previos (96–98). Además, se ha observado que esta tendencia suele ser más marcada en niños que en niñas (96,99). Los riñones desempeñan un papel crucial en la preservación de la homeostasis del organismo. En personas con SD, existe una probabilidad cinco veces mayor de desarrollar anomalías renales y urogenitales, así como un riesgo tres veces mayor de disfunciones en el tracto urinario inferior, en comparación con individuos sanos (100). Esto podría deberse a que las personas con SD presentan riñones más pequeños desde el punto de vista morfofisiológico (101). Considerando esto, es posible inferir que ciertas complicaciones renales en la población con SD, como los niveles elevados de ácido úrico en suero, podrían estar relacionadas con una mayor resistencia a la oxidación de lípidos séricos, lo cual desempeña un papel clave en el proceso de aterogénesis (96).

El perfil de lípidos en la población con SD se ha estudiado durante más de tres décadas, revelando resultados desfavorables en comparación con aquellos que no presentan esta condición (96). Diversos estudios han reportado una mayor prevalencia de dislipidemias y prediabetes en individuos con SD (102). Desde la infancia, se ha observado que estas personas pueden presentar un perfil lipídico desfavorable en comparación con sus hermanos, independientemente del IMC, con características como elevación de colesterol total, C-LDL y triglicéridos, y niveles reducidos de C-HDL (103). Nuestros resultados son consistentes con estos hallazgos, ya que nuestro estudio mostró que la población con SD presentó niveles más altos de triglicéridos y

colesterol VLDL, así como niveles reducidos de colesterol HDL, con una significancia estadística de $P = 0.001$. Además, otros estudios han encontrado niveles más bajos de HDL (26.4 mg/dL; 212.2 a 20.7; $P = 0.03$), lo que podría estar asociado con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardíacas (104). Por otro lado, se ha observado que, aunque la población con SD presenta una mayor prevalencia de obesidad, los niños y adolescentes sin esta condición genética exhiben un perfil lipídico más favorable en comparación con aquellos con SD (105).

Dentro de las características clínicas del SD destacan las complicaciones metabólicas, entre las que se incluyen enfermedades como la diabetes, obesidad y el síndrome metabólico (18). En el SD, el estrés oxidativo está presente en complicaciones del neurodesarrollo y demencias, además de contribuir en la fisiopatología de enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer prevalentes en esta población (106). El estrés oxidativo es una consecuencia fisiológica del metabolismo aeróbico celular y juega un papel crucial en la señalización intracelular, la transcripción y la regulación genética (107).

En nuestra investigación, notamos una mayor cantidad de AGEs circulantes en el grupo con SD en contraste con el grupo control ($p < 0.0007$) y niveles significativamente más bajos de sRAGE en SD frente al grupo control ($p < 0.0001$). Diversas investigaciones han probado que los AGEs desempeñan un papel clave en el desarrollo de estas enfermedades, ya que inducen estrés oxidativo y aumentan la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) (35). Esto desencadena a un estado de inflamación estrechamente vinculado a la patogénesis de múltiples enfermedades (36). Cuando los niveles de AGEs circulantes aumentan, se observa

una sobreexpresión de sRAGE (61), el cual se considera un agente citoprotector, ya que ayuda a mitigar los efectos negativos derivados de RAGE y sus ligandos (62).

Numerosos estudios han relacionado la vía de señalización AGE/RAGE con el desarrollo de numerosas enfermedades. Las vías de estrés oxidativo asociadas con la generación de AGEs han sido ampliamente estudiadas en adultos y se han vinculado con procesos inflamatorios, disfunción endotelial, alteraciones en la homeostasis de la glucosa y el desarrollo del síndrome metabólico (70).

Por otro lado, el estudio de los polimorfismos genéticos es crucial para comprender cómo las variaciones en el ADN influyen en la predisposición, desarrollo y respuesta a diversas enfermedades. En nuestro estudio, no encontramos una asociación estadística significativa entre el polimorfismo -374T/A del gen *AGER* y los niveles circulantes de AGEs o sRAGE, ni con las variables antropométricas o bioquímicas en la población con SD. Esto podría indicar que este polimorfismo no desempeña un papel relevante en el desarrollo de las complicaciones asociadas al SD.

Hasta la escritura de esta tesis, no contamos con datos de ningún informe que describa la asociación entre los polimorfismos del gen *AGER* y los niveles de circulantes de AGEs y sRAGE en la población con SD.

Por otro lado, nuestro estudio mostró que el polimorfismo -429T/C del gen *AGER* presentó una asociación estadística con los niveles circulantes de AGEs en la población con SD ($p = 0.049$), así como con los niveles de colesterol total y C-HDL, los cuales mostraron diferencias significativas ($p = 0.041$ y $p = 0.035$, respectivamente). Esto es consistente con diversos estudios que indican que el alelo -429C se asocia

con diabetes tipo 2 (90), diabetes tipo 1 y retinopatía diabética (80), susceptibilidad a la degeneración macular relacionada con la edad (108), y un mayor riesgo de cáncer en población asiática (109).

Enfermedades en las que la vía de señalización AGE/RAGE está alterada, provocando estrés oxidativo y la generación de especies reactivas de oxígeno, lo que incrementa la producción de AGEs y citocinas proinflamatorias. Esto ocasiona una regulación positiva de factores de transcripción como NF- κ B, promoviendo un mayor reclutamiento de RAGE anclado a la membrana, lo que acelera el desarrollo de enfermedades relacionadas y mantiene un ambiente inflamatorio constante. En el caso del SD, debido a su propia condición, los individuos se encuentran en un entorno crónico de estrés oxidativo e inflamación.

Nuestros resultados respaldan la hipótesis de que el polimorfismo -429T/C del gen *AGER* podría influir en los niveles circulantes de AGEs, así como en las alteraciones de los indicadores bioquímicos. En este caso, se observa una alteración en el perfil lipídico asociado a este polimorfismo.

XI. CONCLUSIONES

11.1. Conclusión general

Las poblaciones con síndrome de Down tienen un riesgo elevado a desarrollar dislipidemias, especialmente hipertrigliceridemia y niveles bajos de colesterol HDL, lo que aumenta la probabilidad de que esta población experimente sobrepeso u obesidad con mayor frecuencia.

Se observa una mayor correlación entre los AGEs y una disminución en los niveles de sRAGE en individuos con SD, lo que podría eliminar el efecto protector de sRAGE contra los procesos inflamatorios. Esto, a su vez, podría facilitar el desarrollo de comorbilidades crónico-degenerativas y crónico-metabólicas a edades más tempranas en esta población.

11.2 Conclusiones específicas

- Las dislipidemias más comunes en el grupo con SD fueron hipertrigliceridemia, C-VLDL elevado y niveles reducidos de C-HDL.
- Se observaron mayores concentraciones de AGEs en el grupo SD en comparación con el grupo control
- El grupo con SD mostró concentraciones menores de sRAGE respecto al grupo control
- No se encontró una asociación estadística que relacionara el polimorfismo -374T/A del gen *AGER* con los niveles circulantes de AGEs, sRAGE, ni con las variables antropométricas o bioquímicas.
- El polimorfismo -429T/C del gen *AGER* podría estar relacionado con alteraciones del perfil lipídico y el riesgo cardiovascular en el grupo con SD.

- Se evidenció una asociación del polimorfismo -429T/C del gen *AGER* con los niveles circulantes de AGEs.

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Chen Y, Xiao Y, Zhang Y, Wang R, Wang F, Gao H, et al. Single-cell landscape analysis reveals systematic senescence in mammalian Down syndrome. *Clin Transl Med.* julio de 2023;13(7):e1310.
2. Dieudonné Y, Uring-Lambert B, Jeljeli MM, Gies V, Alembik Y, Korganow AS, et al. Immune Defect in Adults With Down Syndrome: Insights Into a Complex Issue. *Front Immunol.* 2020;11:840.
3. Durante AS, Santos M, Roque NMC de F, Gameiro MS, Almeida K de, Sousa Neto OM de. Wideband acoustic absorbance in children with Down syndrome. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2019;85(2):193–8.
4. Sánchez Pérez MR. Síndrome de Down y atención primaria. *Med Fam SEMERGEN.* el 1 de julio de 2018;44(5):295–6.
5. Sierra Romero M del C, Navarrete Hernández E, Canún Serrano S, Reyes Pablo AE, Valdés Hernández J. Prevalencia del síndrome de Down en México utilizando los certificados de nacimiento vivo y de muerte fetal durante el periodo 2008-2011. *Bol Méd Hosp Infant México.* diciembre de 2014;71(5):292–7.
6. DIF SN. gob.mx. [citado el 21 de junio de 2023]. Día Mundial del Síndrome de Down. Disponible en: <http://www.gob.mx/difnacional/documentos/dia-mundial-del-sindrome-de-down-238643>
7. Arias-Lobo R, Lupinta-Paredes E, Calderón-Colmenero J, Cervantes-Salazar JL, García-Montes JA, Patiño-Bahena EJ, et al. [Congenital heart disease in Down's syndrome]. *Arch Cardiol Mex.* el 27 de julio de 2023;93(3):294–9.
8. Antonarakis SE, Skotko BG, Rafii MS, Strydom A, Pape SE, Bianchi DW, et al. Down syndrome. *Nat Rev Dis Primer.* el 6 de febrero de 2020;6(1):9.
9. Benejam B, Aranha MR, Videla L, Padilla C, Valldeneu S, Fernández S, et al. Neural correlates of episodic memory in adults with Down syndrome and Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* el 3 de septiembre de 2022;14(1):123.
10. Mircher C, Sacco S, Bouis C, Gallard J, Pichot A, Le Galloudec E, et al. Thyroid hormone and folinic acid in young children with Down syndrome: the phase 3 ACTHYF trial. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* enero de 2020;22(1):44–52.
11. Araya P, Kinning KT, Coughlan C, Smith KP, Granrath RE, Enriquez-Estrada BA, et al. IGF1 deficiency integrates stunted growth and neurodegeneration in Down syndrome. *Cell Rep.* el 27 de diciembre de 2022;41(13):111883.
12. Gutiérrez Sánchez AM, Marín Andrés M, de Arriba Muñoz A. Down syndrome: Current incidence and comorbidities. *Med Clin (Barc).* el 24 de abril de 2020;154(8):321–2.
13. Illouz T, Biragyn A, Iulita MF, Flores-Aguilar L, Dierssen M, De Toma I, et al. Immune Dysregulation and the Increased Risk of Complications and Mortality Following Respiratory Tract Infections in Adults With Down Syndrome. *Front Immunol.* 2021;12:621440.
14. Manfredi-Lozano M, Leysen V, Adamo M, Paiva I, Rovera R, Pignat JM, et al. GnRH replacement rescues cognition in Down syndrome. *Science.* el 2 de septiembre de 2022;377(6610):eabq4515.

15. Eissa E, Afifi HH, Abo-Shanab AM, Thomas MM, Taher MB, Kandil R, et al. Importance of TREC and KREC as molecular markers for immunological evaluation of down syndrome children. *Sci Rep.* el 18 de septiembre de 2023;13(1):15445.
16. Gonçalves BN, Lorenssete IR, Tomé NO, Mota ALR, Garcia CFD, Reis ACMB. Figure-based speech perception test: applicability in children with Down syndrome. *CoDAS.* 2022;34(3):e20200204.
17. Laignier MR, Lopes-Júnior LC, Santana RE, Leite FMC, Brancato CL. Down Syndrome in Brazil: Occurrence and Associated Factors. *Int J Environ Res Public Health.* el 14 de noviembre de 2021;18(22):11954.
18. Malinzak EB. Perioperative care of adults with Down syndrome: a narrative review. *Can J Anaesth J Can Anesth.* octubre de 2021;68(10):1549–61.
19. Porras AR, Bramble MS, Mosema Be Amoti K, Spencer D, Dakande C, Many H, et al. Facial analysis technology for the detection of Down syndrome in the Democratic Republic of the Congo. *Eur J Med Genet.* septiembre de 2021;64(9):104267.
20. Martini J, Bidondo MP, Duarte S, Liascovich R, Barbero P, Groisman B. [Birth prevalence of Down syndrome in Argentina]. *Salud Colect.* el 29 de julio de 2019;15:e1863.
21. Buyukavci MA, Dogan DG, Canaloglu SK, Kivilcim M. Experience of mothers with Down syndrome children at the time of diagnosis. *Arch Argent Pediatr.* el 1 de abril de 2019;117(2):114–9.
22. Díaz-Cuéllar S, Yokoyama-Rebollar E, Del Castillo-Ruiz V, Díaz-Cuéllar S, Yokoyama-Rebollar E, Del Castillo-Ruiz V. Genómica del síndrome de Down. *Acta Pediátrica México.* octubre de 2016;37(5):289–96.
23. Shen CY, Lu CH, Wu CH, Li KJ, Kuo YM, Hsieh SC, et al. 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.* el 27 de noviembre de 2020;25(23):5591.
24. Charrin E, Faes C, Sotiaux A, Skinner S, Pialoux V, Joly P, et al. Receptor for Advanced Glycation End Products Antagonism Blunts Kidney Damage in Transgenic Townes Sick Mice. *Front Physiol.* el 23 de julio de 2019;10:880.
25. Ahuja P, Waris A, Siddiqui SS, Mukherjee A. Single nucleotide variants of receptor for advanced glycation end-products (AGER) gene: is it a new opening in the risk assessment of diabetic retinopathy?-a review. *J Genet Eng Biotechnol.* el 31 de enero de 2022;20(1):17.
26. Aragno M, Mastrocola R. Dietary Sugars and Endogenous Formation of Advanced Glycation Endproducts: Emerging Mechanisms of Disease. *Nutrients.* el 14 de abril de 2017;9(4):385.
27. Twarda-Clapa A, Olczak A, Białkowska AM, Koziolkiewicz M. Advanced Glycation End-Products (AGEs): Formation, Chemistry, Classification, Receptors, and Diseases Related to AGEs. *Cells.* el 12 de abril de 2022;11(8):1312.
28. Chung H, Seo E, Jun HS. Effects of *Psoralea corylifolia* L. seed extract on AGEs-induced cell proliferation and fibrotic factor expression in mesangial cells. *Exp Ther Med.* noviembre de 2021;22(5):1332.

29. Cho HJ, Xie C, Cai H. AGE-induced neuronal cell death is enhanced in G2019S LRRK2 mutation with increased RAGE expression. *Transl Neurodegener.* 2018;7:1.
30. Sukjamnong S, Chen H, Saad S, Santiyanont R. Fimbristylis ovata and Artemisia vulgaris extracts inhibited AGE-mediated RAGE expression, ROS generation, and inflammation in THP-1 cells. *Toxicol Res.* julio de 2022;38(3):331–43.
31. Khoo SH, Wu PR, Yeh KT, Hsu SL, Wu CH. Biological and clinical significance of the AGE-RAGE axis in the aggressiveness and prognosis of prostate cancer. *J Food Drug Anal.* el 15 de diciembre de 2023;31(4):664–82.
32. Reddy VP, Aryal P, Soni P. RAGE Inhibitors in Neurodegenerative Diseases. *Biomedicines.* el 9 de abril de 2023;11(4):1131.
33. Bhattacharya R, Alam MR, Kamal MA, Seo KJ, Singh LR. AGE-RAGE axis culminates into multiple pathogenic processes: a central road to neurodegeneration. *Front Mol Neurosci.* el 17 de mayo de 2023;16:1155175.
34. Ragazzi E, Burlina S, Cosma C, Chilelli NC, Lapolla A, Sartore G. Anti-diabetic combination therapy with pioglitazone or glimepiride added to metformin on the AGE-RAGE axis: a randomized prospective study. *Front Endocrinol.* 2023;14:1163554.
35. Asadipooya K, Uy EM. Advanced Glycation End Products (AGEs), Receptor for AGEs, Diabetes, and Bone: Review of the Literature. *J Endocr Soc.* el 10 de julio de 2019;3(10):1799–818.
36. Abdel-Razik A, Mousa N, Zakaria S, Abdelsalam M, Eissa M, Abd El-Ghany MI, et al. Advanced Glycation End Products as a Predictor of Diabetes Mellitus in Chronic Hepatitis C-Related Cirrhosis. *Front Med.* 2020;7:588519.
37. Băbțan AM, Ilea A, Boșca BA, Crișan M, Petrescu NB, Collino M, et al. Advanced glycation end products as biomarkers in systemic diseases: premises and perspectives of salivary advanced glycation end products. *Biomark Med.* abril de 2019;13(6):479–95.
38. Abdel-Razik A, Shabana W, El Nakib AM, Abdelsalam M, Abdelwahab A, Hasan AS, et al. De Novo Hepatocellular Carcinoma in Hepatitis C-Related Cirrhosis: Are Advanced Glycation End Products a Key Driver? *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:662431.
39. Tsuruhisa S, Matsui T, Koga Y, Sotokawauchi A, Yagi M, Yamagishi SI. Pigment epithelium-derived factor inhibits advanced glycation end product-induced proliferation, VEGF and MMP-9 expression in breast cancer cells via interaction with laminin receptor. *Oncol Lett.* agosto de 2021;22(2):629.
40. Senatus LM, Schmidt AM. The AGE-RAGE Axis: Implications for Age-Associated Arterial Diseases. *Front Genet.* 2017;8:187.
41. Aboushousha T, Lashen R, Abdelnaser K, Helal N, Moussa M, Omran Z, et al. Comparative Expression of RAGE and SOX2 in Benign and Malignant Prostatic Lesions. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 2019;20(2):615–20.
42. Al-Robaiy S, Navarrete Santos A, Simm A. RAGE-Dependent Effect of Exogenous Methylglyoxal Intake on Lung Biomechanics in Mice. *Nutrients.* el 21 de diciembre de 2022;15(1):23.
43. Allen CNS, Santerre M, Arjona SP, Ghaleb LJ, Herzi M, Llewellyn MD, et al. SARS-CoV-2 Causes Lung Inflammation through Metabolic Reprogramming and RAGE. *Viruses.* el 6 de mayo de 2022;14(5):983.

44. Alam SI, Ur Rehman S, Ok Kim M. Nicotinamide Improves Functional Recovery via Regulation of the RAGE/JNK/NF- κ B Signaling Pathway after Brain Injury. *J Clin Med.* el 22 de febrero de 2019;8(2):0.
45. Huggard D, Koay WJ, Kelly L, McGrane F, Ryan E, Lagan N, et al. Altered Toll-Like Receptor Signalling in Children with Down Syndrome. *Mediators Inflamm.* 2019;2019:4068734.
46. Detzen L, Cheng B, Chen CY, Papapanou PN, Lalla E. Soluble Forms of the Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE) in Periodontitis. *Sci Rep.* el 3 de junio de 2019;9:8170.
47. Swami P, O'Connell KA, Thiyagarajan S, Crawford A, Patil P, Radhakrishnan P, et al. Inhibition of the Receptor for Advanced Glycation End Products Enhances the Cytotoxic Effect of Gemcitabine in Murine Pancreatic Tumors. *Biomolecules.* el 1 de abril de 2021;11(4):526.
48. Singh H, Agrawal DK. Therapeutic potential of targeting the receptor for advanced glycation end products (RAGE) by small molecule inhibitors. *Drug Dev Res.* septiembre de 2022;83(6):1257–69.
49. Yue Q, Song Y, Liu Z, Zhang L, Yang L, Li J. Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE): A Pivotal Hub in Immune Diseases. *Molecules.* el 2 de agosto de 2022;27(15):4922.
50. Aglago EK, Rinaldi S, Freisling H, Jiao L, Hughes DJ, Fedirko V, et al. Soluble Receptor for Advanced Glycation End-products (sRAGE) and Colorectal Cancer Risk: A Case-Control Study Nested within a European Prospective Cohort. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* enero de 2021;30(1):182–92.
51. Butcher L, Carnicero JA, Pérès K, Colpo M, Gomez Cabrero D, Dartigues JF, et al. Higher sRAGE Levels Predict Mortality in Frail Older Adults with Cardiovascular Disease. *Gerontology.* 2021;67(2):202–10.
52. Alzayadneh EM, Al Bdour SA, Elayeh ER, Ababneh MM, Al-Ani RA, Shatanawi A, et al. Assessment of Fraction of Exhaled Nitric Oxide and Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products Biomarkers for Jordanian Asthmatic Children. *J Asthma Allergy.* 2023;16:793–811.
53. Assiri AMA, Kamel HFM, ALrefai AA. Critical Appraisal of Advanced Glycation End Products (AGEs) and Circulating Soluble Receptors for Advanced Glycation End Products (sRAGE) as a Predictive Biomarkers for Cardiovascular Disease in Hemodialysis Patients. *Med Sci Basel Switz.* el 22 de mayo de 2018;6(2):38.
54. Prasad K. AGE-RAGE Stress in the Pathophysiology of Atrial Fibrillation and Its Treatment. *Int J Angiol Off Publ Int Coll Angiol Inc.* junio de 2020;29(2):72–80.
55. Taneja S, Vetter SW, Leclerc E. Hypoxia and the Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) Signaling in Cancer. *Int J Mol Sci.* el 29 de julio de 2021;22(15):8153.
56. Prasad K. AGE-RAGE stress play a role in aortic aneurysm: A comprehensive review and novel potential therapeutic target. *Rev Cardiovasc Med.* el 30 de diciembre de 2019;20(4):201–8.
57. Khalid M, Petroianu G, Adem A. Advanced Glycation End Products and Diabetes Mellitus: Mechanisms and Perspectives. *Biomolecules.* el 4 de abril de 2022;12(4):542.

58. Prasad K, Bhanumathy KK. AGE-RAGE Axis in the Pathophysiology of Chronic Lower Limb Ischemia and a Novel Strategy for Its Treatment. *Int J Angiol Off Publ Int Coll Angiol Inc.* septiembre de 2020;29(3):156–67.
59. Prasad K. AGE–RAGE Stress and Coronary Artery Disease. *Int J Angiol Off Publ Int Coll Angiol Inc.* marzo de 2021;30(1):4–14.
60. Snelson M, Lucut E, Coughlan MT. The Role of AGE-RAGE Signalling as a Modulator of Gut Permeability in Diabetes. *Int J Mol Sci.* el 3 de febrero de 2022;23(3):1766.
61. Kay AM, Simpson CL, Stewart JA. The Role of AGE/RAGE Signaling in Diabetes-Mediated Vascular Calcification. *J Diabetes Res.* 2016;2016:6809703.
62. Prasad K. AGE-RAGE Stress in the Pathophysiology of Pulmonary Hypertension and its Treatment. *Int J Angiol Off Publ Int Coll Angiol Inc.* junio de 2019;28(2):71–9.
63. PubChem. AGER - advanced glycosylation end-product specific receptor (human) [Internet]. [citado el 9 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/gene/AGER/human>
64. Sharma A, Kaur S, Sarkar M, Sarin BC, Changotra H. The AGE-RAGE Axis and RAGE Genetics in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* abril de 2021;60(2):244–58.
65. Serveaux-Dancer M, Jabaudon M, Creveaux I, Belville C, Blondonnet R, Gross C, et al. Pathological Implications of Receptor for Advanced Glycation End-Product (AGER) Gene Polymorphism. *Dis Markers.* el 4 de febrero de 2019;2019:2067353.
66. Dong H, Zhang Y, Huang Y, Deng H. Pathophysiology of RAGE in inflammatory diseases. *Front Immunol.* el 29 de julio de 2022;13:931473.
67. Shi Z, Lu W, Xie G. Association between the RAGE gene -374T/A, -429T/C polymorphisms and diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Ren Fail.* junio de 2015;37(5):751–6.
68. Febrinasari RP, Indah SP, Bastomy ER, Irving S, Azmiardi A, Pribadi RR, et al. A systematic review and meta-analysis of the relationship between advanced glycation end products ceceptor (RAGE) gene polymorphisms and the risk of inflammatory bowel disease. *Casp J Intern Med.* 2023;14(3):412–24.
69. Ruiz HH, Nguyen A, Wang C, He L, Li H, Hallowell P, et al. AGE/RAGE/DIAPH1 axis is associated with immunometabolic markers and risk of insulin resistance in subcutaneous but not omental adipose tissue in human obesity. *Int J Obes* 2005. 2021;45(9):2083–94.
70. Corica D, Aversa T, Ruggeri RM, Cristani M, Alibrandi A, Pepe G, et al. Could AGE/RAGE-Related Oxidative Homeostasis Dysregulation Enhance Susceptibility to Pathogenesis of Cardio-Metabolic Complications in Childhood Obesity? *Front Endocrinol.* 2019;10:426.
71. Feng Z, Du Z, Shu X, Zhu L, Wu J, Gao Q, et al. Role of RAGE in obesity-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Cell Death Discov.* el 22 de octubre de 2021;7:305.
72. Gutowska K, Czajkowski K, Kuryłowicz A. Receptor for the Advanced Glycation End Products (RAGE) Pathway in Adipose Tissue Metabolism. *Int J Mol Sci.* el 1 de julio de 2023;24(13):10982.

73. Gutierrez-Hervas A, Gómez-Martínez S, Izquierdo-Gómez R, Veiga OL, Perez-Bey A, Castro-Piñero J, et al. Inflammation and fatness in adolescents with and without Down syndrome: UP & DOWN study. *J Intellect Disabil Res JIDR*. febrero de 2020;64(2):170–9.
74. Seo DS, Chau GC, Baek KH, Um SH. A single extra copy of Down syndrome critical region 1-4 results in impaired hepatic glucose homeostasis. *Mol Metab*. marzo de 2019;21:82–9.
75. Abedini A, Derk J, Schmidt AM. The receptor for advanced glycation endproducts is a mediator of toxicity by IAPP and other proteotoxic aggregates: Establishing and exploiting common ground for novel amyloidosis therapies. *Protein Sci Publ Protein Soc*. julio de 2018;27(7):1166–80.
76. Aller-Alvarez JS, Menéndez-González M, Ribacoba-Montero R, Salvado M, Vega V, Suárez-Moro R, et al. Myoclonic epilepsy in Down syndrome and Alzheimer disease. *Neurol Barc Spain*. marzo de 2017;32(2):69–73.
77. Batkulwar K, Godbole R, Banarjee R, Kassar O, Williams RJ, Kulkarni MJ. Advanced Glycation End Products Modulate Amyloidogenic APP Processing and Tau Phosphorylation: A Mechanistic Link between Glycation and the Development of Alzheimer's Disease. *ACS Chem Neurosci*. el 16 de mayo de 2018;9(5):988–1000.
78. Benejam B, Aranha MR, Videla L, Padilla C, Valldeneu S, Fernández S, et al. Neural correlates of episodic memory in adults with Down syndrome and Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. el 3 de septiembre de 2022;14(1):123.
79. Aaseth J, Skalny AV, Roos PM, Alexander J, Aschner M, Tinkov AA. Copper, Iron, Selenium and Lipo-Glycemic Dysmetabolism in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. el 31 de agosto de 2021;22(17):9461.
80. Santos ICR, Daga DR, Frigeri HR, Réa RR, Almeida ACR, Souza EM, et al. The functional polymorphisms -429T>C and -374T>A of the RAGE gene promoter are not associated with gestational diabetes in Euro-Brazilians. *Genet Mol Res GMR*. el 15 de junio de 2010;9(2):1130–5.
81. Qayyum S, Afzal M, Naveed AK. Association analysis of -429T/C receptor for advanced glycation end products (RAGE) gene polymorphism with type 2 diabetic retinopathy and serum soluble RAGE levels in Pakistani patients. *JPMA J Pak Med Assoc*. abril de 2021;71(4):1175–80.
82. Reddy VP, Aryal P, Darkwah EK. Advanced Glycation End Products in Health and Disease. *Microorganisms*. el 15 de septiembre de 2022;10(9):1848.
83. Liutkeviciene R, Vilkeviciute A, Kriauciuniene L, Banevicius M, Budiene B, Stanislovaitiene D, et al. Association of genetic variants at CETP, AGER, and CYP4F2 locus with the risk of atrophic age-related macular degeneration. *Mol Genet Genomic Med*. septiembre de 2020;8(9):e1357.
84. Hu D, Liu Q, Lin X, Zhang H, Lin J, Zheng X, et al. Association of RAGE gene four single nucleotide polymorphisms with the risk, invasion, metastasis and overall survival of gastric cancer in Chinese. *J Cancer*. 2019;10(2):504–9.
85. Chou Y, Hsieh M, Wang S, Lin C, Chen Y, Ho Y, et al. The impact of receptor of advanced glycation end-products polymorphisms on prostate cancer progression and clinicopathological characteristics. *J Cell Mol Med*. noviembre de 2021;25(22):10761–9.

86. Yue L, Zhang Q, He L, Zhang M, Dong J, Zhao D, et al. Genetic predisposition of six well-defined polymorphisms in HMGB1/RAGE pathway to breast cancer in a large Han Chinese population. *J Cell Mol Med.* octubre de 2016;20(10):1966–73.
87. Lee CY, Ng SC, Hsiao YH, Yang SF, Hsu CF, Wang PH. Impact of the Receptor for Advanced Glycation End Products Genetic Polymorphisms on the Progression in Uterine Cervical Cancer. *J Cancer.* 2018;9(21):3886–93.
88. Yin NC, Lang XP, Wang XD, Liu W. AGER genetic polymorphisms increase risks of breast and lung cancers. *Genet Mol Res GMR.* el 22 de diciembre de 2015;14(4):17776–87.
89. Su SC, Hsieh MJ, Chou YE, Fan WL, Yeh CB, Yang SF. Effects of RAGE Gene Polymorphisms on the Risk and Progression of Hepatocellular Carcinoma. *Medicine (Baltimore).* agosto de 2015;94(34):e1396.
90. Chaurasiya AH, Khilari AA, Kazi R, Jaiswal MR, Bhoite GM, Padwal MK, et al. Nanopore Sequencing of RAGE Gene Polymorphisms and Their Association with Type 2 Diabetes. *ACS Omega.* el 25 de julio de 2023;8(29):25727–38.
91. Wang ZT, Hu JJ, Fan R, Zhou J, Zhong J. RAGE gene three polymorphisms with Crohn's disease susceptibility in Chinese Han population. *World J Gastroenterol.* el 7 de marzo de 2014;20(9):2397–402.
92. Pitchford EA, Adkins C, Hasson RE, Hornyak JE, Ulrich DA. Association between Physical Activity and Adiposity in Adolescents with Down Syndrome. *Med Sci Sports Exerc.* abril de 2018;50(4):667–74.
93. Ptomey LT, Oreskovic NM, Hendrix JA, Nichols D, Agiovlasitis S. Weight management recommendations for youth with Down syndrome: Expert recommendations. *Front Pediatr.* el 3 de febrero de 2023;10:1064108.
94. Sarmiento MP, Gómez S. Complicaciones endocrinológicas del síndrome de Down en pediatría: revisión de la literatura. *Médicas UIS.* el 30 de diciembre de 2022;35(3):91–103.
95. Pierce M, Ramsey K, Pinter J. Trends in Obesity and Overweight in Oregon Children With Down Syndrome. *Glob Pediatr Health.* 2019;6:2333794X19835640.
96. Nagyová A, Sustrová M, Raslová K. Serum lipid resistance to oxidation and uric acid levels in subjects with Down's syndrome. *Physiol Res.* 2000;49(2):227–31.
97. Zitnanová I, Korytár P, Aruoma OI, Sustrová M, Garaiová I, Muchová J, et al. Uric acid and allantoin levels in Down syndrome: antioxidant and oxidative stress mechanisms? *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* marzo de 2004;341(1–2):139–46.
98. Kashima A, Higashiyama Y, Kubota M, Kawaguchi C, Takahashi Y, Nishikubo T. Children with Down's syndrome display high rates of hyperuricaemia. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992.* agosto de 2014;103(8):e359-364.
99. Niegawa T, Takitani K, Takaya R, Ishiro M, Kuroyanagi Y, Okasora K, et al. Evaluation of uric acid levels, thyroid function, and anthropometric parameters in Japanese children with Down syndrome. *J Clin Biochem Nutr.* septiembre de 2017;61(2):146–52.
100. Rossetti CM, Simonetti GD, Bianchetti MG, Lava SAG, Treglia G, Agostoni C, et al. Kidney and urogenital abnormalities in Down syndrome: a meta-analysis. *Ital J Pediatr.* el 20 de abril de 2024;50(1):79.
101. Postolache L, Parsa A, Simoni P, Boitsios G, Ismaili K, Schurmans T, et al. Widespread kidney anomalies in children with Down syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* octubre de 2022;37(10):2361–8.

102. Magge SN, Zemel BS, Pipan ME, Gidding SS, Kelly A. Cardiometabolic Risk and Body Composition in Youth With Down Syndrome. *Pediatrics*. agosto de 2019;144(2):e20190137.
103. Cammarata-Scalisi F, González S, Álvarez-Nava F. Síndrome metabólico en el síndrome de Down. *Rev Venez Endocrinol Metab*. junio de 2016;14(2):96–106.
104. Adelekan T, Magge S, Shults J, Stallings V, Stettler N. Lipid profiles of children with Down syndrome compared with their siblings. *Pediatrics*. junio de 2012;129(6):e1382-1387.
105. Yahia S, El-Farahaty R, EL-Gilany AH, Shoaib R, Ramadan R, Salem N. Serum adiponectin, body adiposity and metabolic parameters in obese Egyptian children with Down syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. el 1 de noviembre de 2021;34(11):1401–10.
106. Ahmed MM, Block A, Tong S, Davisson MT, Gardiner KJ. Age exacerbates abnormal protein expression in a mouse model of Down syndrome. *Neurobiol Aging*. septiembre de 2017;57:120–32.
107. Ferrari M, Stagi S. Oxidative Stress in Down and Williams-Beuren Syndromes: An Overview. *Mol Basel Switz*. el 24 de mayo de 2021;26(11):3139.
108. Banevicius M, Vilkeviciute A, Kriauciuniene L, Liutkeviciene R, Deltuva VP. The Association Between Variants of Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) Gene Polymorphisms and Age-Related Macular Degeneration. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. el 10 de enero de 2018;24:190–9.
109. Xu Y, Lu Z, Shen N, Wang X. Association of RAGE rs1800625 Polymorphism and Cancer Risk: A Meta-Analysis of 18 Case-Control Studies. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. el 19 de septiembre de 2019;25:7026–34.

XIII. SIGLAS Y ABREVIACIONES

A β 1-42: Beta amiloide 1-42

AGE: Productos finales de glicación avanzada (Advanced Glycation End-products)

AGER: Receptor de productos finales de glicación avanzada (Advanced Glycation End-products Receptor)

C-HDL: Colesterol de lipoproteínas de alta densidad (High-Density Lipoprotein Cholesterol).

C-VLDL: Colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (Very Low-Density Lipoprotein Cholesterol).

EA: Enfermedad de Alzheimer.

ELISA: Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)

ICAM-1: Molécula de adhesión intercelular 1 (Intercellular Adhesion Molecule 1)

IL-1: Interleucina 1

IL-2: Interleucina 2

IL-6: Interleucina 6

IL-8: Interleucina 8

IL-9: Interleucina 9

MAPK: Proteína quinasa activada por mitógenos (Mitogen-Activated Protein Kinase)

MGO: Metilglioxal

NADPH: Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido

NF- κ B: Factor nuclear potenciador de kappa-B

PBX2: Factor de unión al ADN PBX2

RAGE: Receptor de productos finales de glicación avanzada (Receptor for Advanced Glycation End-products).

ROS: Especies reactivas de oxígeno (Reactive Oxygen Species)

SD: Síndrome de Down.

sRAGE: Forma soluble del receptor de AGEs (soluble Receptor for Advanced Glycation End-products)

SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido

TGF- β : Factor de crecimiento transformante beta (Transforming Growth Factor-beta)

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa (Tumor Necrosis Factor-alpha)

VCAM-1: Molécula de adhesión vascular 1 (Vascular Cell Adhesion Molecule 1)

XIV. ANEXOS