ANÁLISE DO PERFIL NUTRIGENÉTICO DE ESTRESSE OXIDATIVO NA SÍNDROME DE DOWN

Genômica Brasil, 1ª edição, de 10/04/2021 a 11/04/2021
ISBN dos Anais: 978-65-89908-01-2

CINTIA; QUIREZA, [1], RAFAELA; SANTOS, [2], CAROLYNNE; TEIXEIRA, [3], ROSANA; DE FILIPPI, [4]

RESUMO

RESUMO:

Introdução: O estresse oxidativo (EO) decorre do desequilíbrio entre fatores pró-oxidantes e antioxidantes, tendo como consequência aumento de danos a biomoléculas que comprometem o funcionamento da célula levando-a à senilidade. A Síndrome de Down (SD) é uma condição genética causada pela presença de uma cópia extra do cromossomo 21 ou de parte deste. EO aumentado é constante na SD sendo associado a progressão de desordens imunológicas, disfunção tireoidiana, diabetes e Alzheimer de início precoce. A superexpressão de genes do cromossomo 21 envolvidos na produção de radicais sem o aumento correspondente de genes associados a agentes antioxidantes faz com que a superprodução de espécies reativas de oxigênio não seja normalmente compensada pelos mecanismos fisiológicos de neutralização. Exemplos de genes superexpressos são superóxido dismutase (SOD1), cistationa beta-sintase (CBS) e regulador de calcineurina 1 (RCAN1). **objetivo** Analisar o perfil nutrigenético de EO com atenção a mudanças na interpretação para pacientes com SD. Apresentar uma nova proposta de avaliação por escore. **Metodologia:** Abordamos o caso de paciente de sexo masculino, 5 anos, com trissomia simples do cromossomo 21 e exames bioquímico e nutrigenético. A fim de montar o perfil de EO, selecionamos genes associados a sistema enzimático antioxidante, cofatores e precursores, glutationa s-transferase, antioxidantes não enzimáticos, dentre outros. Da literatura, identificamos genótipos de risco e compilamos razões de chances (OR) para elaboração de um escore. **Resultados:** A pontuação preliminar do paciente no escore para grupo de genes associados a sistema enzimático antioxidante é de 7 numa escala de 6 a 18. Considerando a trissomia do 21, a pontuação de risco na escala aumenta, porém, a partir da busca literária feita até o momento não encontramos forma de quantificar este aumento. Ainda, polimorfismos em quaisquer dos 3 genes do cromossomo 21 supracitados resultam em aumento de EO. A análise bioquímica evidencia aumento de metais tóxicos e alterações das concentrações plasmáticas de triglicérides, hormônios da tireóide e vitaminas A e B6, que indiretamente podem estar associados a EO. Polimorfismos em BCMO1 e SOD1 correlacionam-se com os achados clínicos. **Conclusões:** Um bom acompanhamento clínico de pacientes com SD depende da compreensão de especificidades metabólicas provenientes da triplicação do 21. A nutrigenética pode contribuir para a individualização no cuidado destas pessoas, possibilitanto melhor adequação de intervenções terapêuticas, assim como orientações de condutas de estilo de vida que ajudem a reduzir danos decorrentes do EO. O escore é uma medida relativa da predisposição do risco e não uma leitura

[1] ., cquireza@gmail.com
[2] ., rafaelasantosnutricionista@gmail.com
[3] ., teixeiracarolynne@gmail.com
[4] ., rdfilippi@gmail.com

exata e, portanto, não dispensa a necessidade da avaliação dos genes de forma individual e conjunta. Esta avaliação deve ser feita em conjunto com a anamnese e histórico de exames do paciente, lembrando que alterações no exame bioquímico terão influência tanto da triplicação quanto dos polimorfismos.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Oxidative stress (OS) results from the imbalance between pro-oxidant and antioxidant factors, resulting in increased damage to biomolecules that compromise the cell's function leading to cell senility. Down syndrome (DS) is a genetic condition caused by the presence of an extra copy of chromosome 21 or part of it. The increased OS is constant in DS and is associated with the progression of immunological disorders, thyroid dysfunction, diabetes and early-onset Alzheimer's. The overexpression of genes on chromosome 21 involved in the production of radicals without the corresponding increase in genes associated with antioxidant agents means that the overproduction of reactive oxygen species is not normally compensated by the physiological mechanisms of neutralization. Examples of overexpressed genes are superoxide dismutase (SOD1), cystathione beta-synthase (CBS) and calcineurin regulator 1 (RCAN1). **OBJECTIVES:** To analyze the nutrigenetic profile of OS with attention to changes in interpretation for patients with DS. To present a new proposal for evaluation by score. **METHODOLOGY:** We approached the case of a male patient, 5 years old, with free trisomy of chromosome 21 and biochemical and nutrigenetic exams. In order to build the OS profile, we selected genes associated with an antioxidant enzyme system, cofactors and precursors, glutathione s-transferase, non-enzymatic antioxidants, among others. From the literature, we identified risk genotypes and compiled odds ratios (OR) for the elaboration of a score. **RESULTS:** The patient's preliminary outcome on the score for the group of genes associated with the antioxidant enzyme system is 7 on a scale of 6 to 18. Considering the trisomy 21, the risk score on the scale increases, however, from the literary search so far, we have found no way to quantify this increase. In addition, polymorphisms in any of the 3 genes on chromosome 21 mentioned above result in an increase in OS. A biochemical analysis shows evidence of an increase in toxic metals and changes in the plasma triglycerides, thyroid hormones and vitamins A and B6, which may be indirectly associated with OS. Polymorphisms in BCMO1 and SOD1 correlate with the findings. **CONCLUSIONS:** A good clinical follow-up of DS patients depends on the understanding of metabolic specificities resulting from the triplication of 21 chromosome. Nutrigenetics can contribute to individualization in the care of these patients, enabling a better adaptation of therapeutic interventions, as well as guidelines on lifestyle behaviors that help reduce damage caused by OS. The score is a relative measure of risk predisposition and not an absolute reading. Therefore, does not dismiss the need for evaluating single genes and their correlation with other genes. This assessment must be correlated to the patient's anamnesis and history of exams, remembering that both triplication and polymorphisms may influence biochemical exams.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Down (SD) é uma condição genética causada pela presença de uma cópia extra do cromossomo 21 ou de parte deste. Essa aneuploidia pode se apresentar na forma de: Trissomia Livre ou Simples, na qual todas as células da pessoa apresentam o cromossomo 21 triplicado, sendo a mais comum, estando presente em ~95% das pessoas com SD. Os outros 5% compreendem o Mosaicismo, a Translocação e a Trissomia Parcial. No primeiro, apenas algumas células apresentam a triplicação total do cromossomo 21, sendo que as demais têm um cariótipo usual. Na Translocação o material cromossômico extra provém da translocação do braço longo do cromossomo 21 para outro cromossomo, como o 14, por exemplo. Na Trissomia Parcial, mais rara, apenas parte do braço longo do cromossomo 21 é triplicada. (Antonarakis et al. 2020, Pelleri et al. 2019, Shapiro 1999).

Radicais livres são intermediários metabólicos essenciais a diversas reações. São átomos ou

[1] ., cquireza@gmail.com
[2] ., rafaelasantosnutricionista@gmail.com
[3] ., teixeiracarolynne@gmail.com
[4] ., rdfilippi@gmail.com

moléculas que atuam como mediadores para a transferência de elétrons em várias reações bioquímicas, desempenhando funções relevantes no metabolismo. As espécies reativas de oxigênio (ROS, *reactive oxygen species*) constituem a classe mais importante de espécies radicalares em organismos aeróbios abrangendo também espécies que não possuem elétrons desemparelhados, mas que são reativas devido à sua instabilidade, como o peróxido de hidrogênio (H_2O_2).

Um organismo se encontra sob estresse oxidativo (EO) quando ocorre um desequilíbrio entre os sistemas pró oxidantes e antioxidantes, de maneira que os primeiros sejam predominantes. Nessas circunstâncias os radicais livres resultam em dano tecidual ou na produção de compostos tóxicos ou danosos aos tecidos. (ex.: lipoperoxidação, ou seja, a oxidação da camada lipídica da membrana celular). Também pode gerar danos a proteínas e ao DNA, provocando diversas alterações na função celular e, portanto, tecidual. Estes danos, quando não reparados, comprometem o funcionamento da célula levando-a à senilidade (envelhecimento acelerado da célula que leva à morte). (Barbosa et al. 2006, 2010; Rahal et al. 2014).

O EO aumentado na SD caracteriza um envelhecimento precoce, sendo associado a progressão de desordens imunológicas, doenças autoimunes, disfunção tireoidiana, diabetes, neoplasias e Alzheimer de início precoce em relação à população geral (Antonarakis et al. 2020, Kazemi et al. 2016, Ribeiro et al. 2003, Zana et al. 2007). É sistêmico e ocorre desde muito cedo, havendo estudos que demonstraram EO elevado no córtex cerebral de fetos com SD (Brooksbank et al. 1984, Garlet et al. 2013, Odetti et al. 1998, Pallardó et al. 2006, Perluigi & Butterfield 2011, Zana et al. 2006).

O EO na SD, decorre da superexpressão de alguns genes do cromossomo 21 envolvidos na produção de radicais sem o aumento correspondente de genes associados a agentes antioxidantes, de forma que a superprodução de ROS não é normalmente compensada pelos mecanismos fisiológicos de neutralização. Dentre os genes triplicados podemos citar os genes das Superóxido Dismutase 1 (SOD1), Cistationa β-Sintase (CBS) e Regulador de Calcineurina 1 (RCAN1). A enzima superóxido dismutase (SOD1), converte radicais superóxidos ($O_2^{\bullet -}$) em peróxido de hidrogênio (H_2O_2), que é convertido em água (H_2O) e oxigênio molecular (O_2) pelas catalase (CAT) e glutationa peroxidase (GPx). Porém, estas últimas não são tão expressas quanto a superexpressão de SOD1, o que leva a um desequilíbrio na proporção de SOD1, CAT e GPX, resultando no acúmulo de H_2O_2, substrato para outras formas de ROS (Barbosa et al. 2006). Embora seja mais quimicamente inerte do que o $O_2^{\bullet -}$, em reações com complexos ferrosos ou cuprosos (reações de Fenton e de Haber-Weiss catalisada por metal), o H_2O_2 favorece a formação do $HO^{\bullet}$ (hidroxila) que é o radical livre de oxigênio com maior reatividade (Halliwell & Gutteridge 2006). Em relação à CBS, sua superexpressão leva a diminuição dos níveis plasmáticos de homocisteína, metionina, S-adenosil-homocisteína (SAH), e S-adenosilmetionina (SAM), assim como ao aumento de cistationina e cisteína. Apesar disso, os níveis de glutationa plasmática na SD são reduzidos, com maior quantidade de glutationa oxidada e pouca de glutationa reduzida, o que pode refletir um aumento no EO devido à superexpressão do gene da SOD1 (Pogribna et al. 2001, Zuhra et al. 2020). Finalmente, o gene regulador de calcineurina 1 codifica a proteína RCAN1, que regula o equilíbrio entre a fissão e a fusão mitocondrial, aumentando também a produção de ROS mitocondrial. RCAN1 inibe a calcineurina, que desfosforila e ativa a DRP1 (uma proteína de fissão mitocondrial). Na presença de níveis aumentados de RCAN1 a fissão da rede mitocondrial diminui e o consumo de oxigênio aumenta, o que é consistente com um aumento no EO. RCAN1 é altamente expresso em diferentes tecidos, incluindo o cérebro e o coração. (Wu & Song 2013, Gomez et al. 2020, Lee & Ahnn 2020).

Neste trabalho, temos como objetivo analisar o perfil nutrigenético de EO com atenção a mudanças na interpretação para pacientes com SD. Para tal, apresentamos uma nova proposta de avaliação por escore.

METODOLOGIA

[1] ., cquireza@gmail.com
[2] ., rafaelasantosnutricionista@gmail.com
[3] ., teixeiracarolynne@gmail.com
[4] ., rdfilippi@gmail.com

Analisamos o caso de paciente brasileiro, de sexo masculino, 5 anos, com trissomia livre do cromossomo 21. O paciente possui exames bioquímicos e nutrigenético.

A fim de montar um perfil nutrigenético de EO selecionamos genes relacionados com esta condição e os classificamos de acordo com as funções das proteínas expressas: 1 - Genes associados ao Sistema enzimático antioxidante (SOD1, SOD2, SOD3, CAT, GPx); 2 - Genes associados a glutationa S-tranferase (enzimas de fase II: GSTM1, GSTP1, GSTT1); 3 - Genes associados a cofatores e precursores (ATOX1, ATP7A, CBS, NBPF3, SLC30A8, SLC31A1, SLC31A2); 4 - Genes associados a antioxidantes não enzimáticos (BCMO1, BUD13, SLC23A1); 5 - Genes associados a ômega 3 (ELOVL2, FADS1, FADS2, MYRF); 6 - Genes associados a quelação de metais e peroxidação lipídica (APOE); 7 - Genes associados a respiração celular (G6PD, IDH1, ME1, NQO1, SIRT6); 8 - Genes reguladores (KEAP1, NFE2L2, NRF2, RCAN1) e 9 - Outros genes (ENOS, EPHX1, HFE, IL6, TLR4, TNF-alfa).

Da literatura, para cada um destes genes, identificamos um ou mais polimorfismos de nucleotídeo único de relevância, o cromossomo ao qual o gene pertence, o(s) genótipo(s) de risco e compilamos a razão de chances (OR, *Odds Ratio*).

Para a seleção de artigos científicos utilizamos as bases de dado PubMed, SciELO e Google Acadêmico, sem filtro por intervalo de publicação. Em cada sítio de busca foram utilizadas as seguintes palavras-chave em inglês para recuperação de dados (buscas simples e cruzada): "(*polygenic risk score*) AND (*oxidative stress*)", "(nome do gene ou dbSNP (rs)) AND (*polymorphism*)", "(nome do gene ou dbSNP (rs)) AND (*Down syndrome* OR *trisomy 21*)". Os artigos obtidos foram então selecionados primeiro pela leitura do resumo e depois pela leitura do artigo em si, devendo tratar de patologias associadas ao EO. fornecer genótipos de risco e idealmente ORs. Não encontramos trabalhos voltados para a população com SD dentro destes critérios.

A OR representa a razão entre a chance de ocorrência de determinada patologia em um grupo com determinado genótipo e a chance de ocorrência em outro grupo (controle). As ORs foram selecionadas conforme a significância estatística, dadas pelo intervalo de confiança (CI, *confidence interval*) e pelo valor-*p* (probabilidade de significância <0,05).

Para avaliar o risco poligênico do paciente montamos um sistema de atribuição de pontos (escores) aos genótipos, tomando os valores de ORs como pontuação. O risco do paciente corresponde a soma das ORs correspondentes a seus genótipos. Para montagem de uma escala, o risco mínimo corresponde a situação ideal onde todos os genes apresentam genótipo em homozigose sem risco e o risco máximo corresponde à situação hipotética em que todos os genes apresentam genótipo em homozigose de risco.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como resultado preliminar, na análise de genes associados ao sistema enzimático antioxidante o paciente tem pontuação 7 numa escala de risco de EO de 6 a 18, permanecendo no primeiro terço, de menor predisposição. Considerando a presença da trissomia do 21 e o consequente aumento de EO por mecanismo explicados anteriormente, a pontuação de risco na escala aumenta.

Até o momento não quantificamos o aumento no risco de EO devido à triplicação, por ainda não termos encontrado informações para todos os genes. Porém, citamos aqui o trabalho de Garlet et al. (2013), que avaliaram o status antioxidante e biomarcadores de EO no sangue de crianças e adolescentes com SD (n=20), comparativamente aos controles (n=18). A análise das enzimas antioxidantes mostrou um aumento significativo na atividade da enzima SOD (47,2%), CAT (24,7%) e glutationa redutase (GR. 49,6%) nas pessoas com SD. Não foi encontrada diferença significativa na atividade da GPx enquanto a atividade da glutationa transferase (GST) foi diminuída (61,2%), ambas respostas podendo ter relação com a depleção dos níveis de glutationa reduzida (GSH) (24,9%). Note que a triplicação de genes do cromossomo 21 influencia a expressão de genes pertencentes a outros cromossomos, o que é exemplificado pelo aumento da CAT, que consistiria

[1] ., cquireza@gmail.com
[2] ., rafaelasantosnutricionista@gmail.com
[3] ., teixeiracarolynne@gmail.com
[4] ., rdfilippi@gmail.com

em uma resposta fisiológica e de proteção para tentar eliminar o excesso de H2O2 endógeno produzido pela hiperatividade da SOD1. Em relação a polimorfismos, estes podem aumentar ou diminuir a atividade enzimática, conforme a sequência de referência do gene (rs, *reference sequence*; ou RefSNP, *reference single nucleotide polymorphism*). Por exemplo, polimorfismo em SOD1 *rs2234694* resulta em aumento da atividade enzimática para genótipo AA (Palmirotta et al. 2015), o que leva a aumento do EO.

Escores baseados em ORs são análises mais fidedignas, quando comparados, por exemplo, a escores baseados em atribuições de pontos aos alelos (por exemplo, 0, 1 e 2 para nenhum, um e dois alelos de risco, respectivamente). Estes últimos, ao considerarem apenas variações alélicas e atribuir pesos iguais a diferentes genes, desconsideram que variações em genes distintos têm efeitos mais ou menos intensos, ou seja, a intensidade do efeito do polimorfismo depende do gene. Por outro lado, as ORs são medidas estatísticas baseadas em valores empíricos que intrinsicamente levam em conta diferenças entre genes e genótipos. Contudo, chamamos atenção para a heterogeneidade das informações compiladas para o cálculo do escore neste trabalho. Uma vez que não houve um artigo que contemplasse todos os genes de nossa amostra, utilizamos dados de vários artigos. Em consequência, temos: 1 - Amostras populacionais variadas (etnia, número, sexo e idade). 2 - Nenhuma das amostras corresponde à população brasileira. 3 - Patologias variadas. 4 - Embora o EO esteja na base do desenvolvimento das patologias consideradas, não é o único fator que contribui para o desenvolvimento das mesmas. Ou seja, além do grau de incerteza envolvido da metodologia utilizada nos respectivos artigos, devemos levar em conta que as ORs compiladas, são indicadores indiretos de EO, não representando a população brasileira nem a população com SD.

Na análise dos polimorfismos que o paciente apresenta para os genes do perfil de EO a SOD1 (rs2070424, genótipo AA) está em homozigose, o que aumenta o risco de acúmulo de H2O2. Cu/Zn-SOD é enzima antioxidante dependente de Zinco (Zn) e cobre (Cu). Portanto, é aconselhável acompanhar níveis destes minerais, que também são cofatores da SOD3. No exame bioquímico, o paciente apresentou Zn sérico baixo (86,4 µg/dl; valor de referência, VR: 96-120 µg/dl) e Cu sérico (115,95 µg/dL; VR: 70-150 µg/dL) estava no terço médio do VR. O paciente é heterozigoto de risco para NBPF3 (rs4654748, genótipo CT), o que aumenta a predisposição de redução das concentrações plasmáticas de vitamina B6, que por sua vez atua como cofator da CBS. O valor de B6 plasmático (158,1 nmol/L; VR: 35-110 nmol/L)) foi alto, provavelmente devido a suplementação prévia. A homozigose de risco em BCMO1 (rs12934922, genótipo TT) está associada ao risco de capacidade reduzida de conversão de betacaroteno em vitamina A e consequente redução de vitamina A circulante. De fato, no exame bioquímico a medida de vitamina A (0,29 mg/L; VR: >0,5 mg/L) foi baixa. Este paciente apresentava mãos e pés amarelados o que poderia indicar acúmulo de betacaroteno. Sugerimos uma redução das fontes alimentares de betacaroteno pois um excesso pode se tornar pró-oxidativo. Note que Zn é essencial para a síntese da proteína transportadora de retinol (RBP, *Retinol Binding Protein*) e, portanto para a mobilização e o transporte de vitamina A do fígado para a circulação. Pode ainda influenciar a conversão do betacaroteno em vitamina A por meio da retinal redutase, que é Zn-dependente (Yonekura 2020). A heterozigose de risco em BUD13 (rs964184, genótipo CG) leva a risco de concentrações plasmáticas de vitamina E reduzidas. O paciente não possui medida de vitamina E plasmático. O gene MYRF (rs174537, genótipo GG) está em homozigose de risco o que pode reduzir as concentrações plasmáticas de EPA. MYRF tem atividade de *enhancer*, sendo um potencializador de FADS1. Finalmente, EPHX1 (rs1051740, genótipo CT) em heterozigose de risco indica possível destoxificação prejudicada de aminas heterocíclicas e hidrocarbonetos aromáticos. Sugerimos atentar para exposição a tabagismo e poluição ambiental.

Nos exames bioquímicos, no que refere a EO, devemos atentar para: 1 - cofatores enzimáticos como vitamina B6 (CBS), Zn (SOD1, SOD3), Cu (SOD1, SOD3), ferro (Fe) (CAT), magnésio (Mg, cofator de Glutationa redutase), manganês (Mn, cofator de SOD2) e selênio (Se, cofator de GPx); 2 - antioxidantes não enzimáticos como vitaminas A, C, D, E, betacaroteno e coenzima Q10; e 3 - metais tóxicos. Estes são parâmetros indiretamente ligados ao EO. Uma avaliação direta poderia ser feita a partir de LDL oxidado (LDL-ox)/peroxidado, dialdeído malônico MDA (produto final da peroxidação lipídica) e antioxidantes totais no plasma. Porém o paciente não possui medidas para nenhum destes. Pontuamos as seguintes alterações, fora as já comentadas: Embora o valor de

[1] ., cquireza@gmail.com
[2] ., rafaelasantosnutricionista@gmail.com
[3] ., teixeiracarolynne@gmail.com
[4] ., rdfilippi@gmail.com

Ferro sérico (92,4 mcg/dL; VR: 25-115 mcg/dL) estivesse no VR, a ferritina (25,8 ng/mL; VR: 50-150 ng/mL) estava baixa e a transferrina (223,4 mg/dL; VR: 215-365 mg/dL) no VR. Não há medida de saturação de transferrina. Selênio sérico (83,7 µg/L; VR: 110-150 µg/L) estava baixo. Outros parâmetros que chamam atenção são exames de tireóide alterados, a saber, TSH alto (6,8 microUI/mL; VR: 1-2,5 microUI/mL), T3 livre baixo (2,93 pg/ml; VR:3,1-3,6 pg/ml) e T3 reverso alto (VR: 0,61 ng/ml; VR: < 0,25 ng/ml). Disfunções tireoidianas são as alterações endócrinas mais comuns na SD e estão ligadas ao EO. Os hormônios da tireóide tem papel protetor, modulando níveis antioxidantes e vice-versa (Mancini et al. 2016). Nutrientes altamente consumidos no combate ao EO como vitamina D, retinol, Fe, Mg, Mn, Se, Zn também atuam na saúde tireoidiana. Estudos sugerem que selênio, essencial ao bom funcionamento tireoidiano, é depletado na SD, provavelmente devido a seu uso em processos de combate a toxidade causada por ROS (Campos & Casado 2015, Kanavin et al. 2000, Villani et al. 2016). Finalmente, pelo mineralograma capilar, cádmio (0,071 µg/g; VR: < 0,07 µg/g) e chumbo (4,1 µg/g; VR: < 1 µg/g) estavam altos. Metais tóxicos podem contribuir para a peroxidação lipídica, o que torna mais preocupante devido aos níveis mais elevados de triglicérides (85 mg/dl; VR: < 75 mg/dl).

Com base nos polimorfismos e exames bioquímicos, a suplementação de vitamina A, E, Fe, Se, Zn e EPA é necessária, assim como a adequação da dieta e acompanhamento pelo exame bioquímico. Em relação a ômega 3 reforçamos sua ação no combate ao EO e a importância do DHA na infância e na prevenção de doenças neurodegenerativas, sendo sua suplementação também indicada. Considerando a SD, a suplementação e inserção na dieta de compostos com ação antioxidante como resveratrol, curcumina, epigalocatequina-3-galato (EGCG. Muchová et al. 2014; Vacca et al. 2016, 2019; Valenti et al. 2018) e quercetina (Cione et al. 2019, Liu et al. 2019, Repossi et al. 2020, Revilla & Martínez-Cué 2020) é bem-vinda. A suplementação de Coenzima Q10 (ubiquinona) ou QH2 (ubiquinol) e ácido alfa-lipóico (ALA) podem prover um importante suporte mitocondrial (Miles et al. 2007, Pecze et al. 2020, Tiano & Busciglio 2011).

Em relação a suplementação com compostos antioxidantes, em um estudo realizado com crianças e adolescentes com SD (n=21) comparado a um grupo controle (n=18), Parisotto et al. (2014) demonstraram que suplementação diária com vitamina E (400 mg) e C (500 mg) por 6 meses atenuou o dano sistêmico oxidativo presente nos pacientes com SD. Em Parisotto et al. (2015), os autores concluiram que o efeito positivo da suplementação com antioxidantes persiste mesmo após períodos relativamente longos de interrupção da suplementação. Em artigo recente, Zuhra et al. (2020) discutem sobre compostos com ação inibitória da CBS como a apigenina, presente em cebola, pimenta, frutas cítricas e salsão.

Finalmente, além das orientações quanto a suplementação é essencial a adoção de hábito alimentar e estilo de vida que previnam e ajudem a reduzir danos decorrentes do estresse oxidativo. Para tal, chamamos atenção para necessidade de: 1) Hidratação adequada, com atenção à qualidade da água consumida. 2) Dieta mediterrânea ou dieta anti inflamatória e antioxidante. Diversificada e colorida, rica em compostos bioativos (lembrar que nutrientes não atuam de forma isolada, mas sinérgica) (Valls-Pedret et al. 2015). 3) Atentar à individualidade, com dieta livre de alergênicos e compostos com maior potencial inflamatório. 4) Atentar à saúde gastrointestinal e à riqueza e diversidade da microbiota, com consumo de teor adequado de carboidratos acessíveis à microbiota (MAC, *Microbiota-accessible carbohydrates*). 5) Evitar gorduras inadequadas como trans e saturadas. Atentar à razão ômega 6/3. 6) Evitar excesso de sal e minimizar ou retirar açúcar. 7) Dieta livre de produtos processados e ultraprocessados. 8) Dieta que não contenha, ou contenha em quantidades mínimas produtos finais da glicação avançada (AGEs, *Advanced Glycation End-products*) e produtos finais da lipoxidação (ALEs, *Advanced lipoxidation end products*). 9) Minimizar contaminação com metais tóxicos e xenobióticos. Trocar panelas de alumínio ou teflon por panelas de vidro, de cerâmica atóxica, inox ou aço cirúrgico (maior custo). Usar alimentos orgânicos. 10) Dormir adequadamente. 11) Tomar Sol diariamente. 12) Prática de atividade física (Paul et al. 2019). 13) Convívio social harmônico e controle do stress. 14) Manter acompanhamento frequente dos exames bioquímicos.

CONCLUSÕES

[1] ., cquireza@gmail.com
[2] ., rafaelasantosnutricionista@gmail.com
[3] ., teixeiracarolynne@gmail.com
[4] ., rdfilippi@gmail.com

A compreensão de especificidades metabólicas provenientes da triplicação do 21 é fundamental para um bom acompanhamento clínico de pacientes com SD. A nutrigenética pode contribuir para a individualização no cuidado destas pessoas, possibilitando melhor adequação de intervenções terapêuticas, como dieta, suplementação com antioxidantes e outros compostos, assim como orientações de condutas de estilo de vida que ajudem a reduzir danos decorrentes do EO. A escala de avaliação de risco poligênico é uma medida relativa da predisposição do risco e não uma leitura exata e, portanto, não dispensa a necessidade da avaliação dos genes de forma individual e conjunta, a qual, por sua vez, deve ser feita em concordância com a anamnese e histórico de exames do paciente, lembrando que alterações no exame bioquímico terão influência tanto da triplicação do cromossomo 21 quanto dos polimorfismos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Antonarakis SE, Skotko BG, Rafii MS, et al.. Down syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2020; 6(1):9. doi: 10.1038/s41572-019-0143-7.

Barbosa KBF, Costa NMB, Alfenas RCG et al.. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. Rev. Nutr. 2010; vol.23 no.4. doi: 10.1590/S1415-52732010000400013.

Barbosa LF, de Medeiros MHG & Augusto O. Danos oxidativos e neurodegeneração: o quê aprendemos com animais transgênicos e nocautes? Quím. Nova. 2006; vol.29 no.6. doi: 10.1590/S0100-40422006000600034.

Brooksbank B W & Balazs R. Superoxide dismutase, glutathione peroxidase and lipoperoxidation in Down's syndrome fetal brain. Brain Res. 1984; 318(1):37-44. doi: 10.1016/0165-3806(84)90060-9.

Campos C & Casado A. Oxidative stress, thyroid dysfunction & Down syndrome. Indian J Med Res. 2015; 142(2):113-9. doi: 10.4103/0971-5916.164218.

Cione E, La Torre C, Cannataro R et al.. Quercetin, Epigallocatechin Gallate, Curcumin, and Resveratrol: From Dietary Sources to Human MicroRNA Modulation. Molecules. 2019; 25(1):63. doi: 10.3390/molecules25010063.

Garlet TR, Parisotto EB, de Medeiros GS, et al.. Systemic oxidative stress in children and teenagers with Down syndrome. Life Sci. 2013; 93(16):558-63. doi: 10.1016/j.lfs.2013.08.017.

Gomez W, Morales R, Maracaja-Coutinho V, et al.. Down syndrome and Alzheimer's disease: common molecular traits beyond the amyloid precursor protein. Aging (Albany NY). 2020; 12(1):1011-1033. doi: 10.18632/aging.102677.

Halliwell B & Gutteridge JMC. Free Radicals in Biology and Medicine. 4a ed. Oxford University Press, 2006.

Kanavin OJ, Aaseth J & Birketvedt GS. Thyroid hypofunction in Down's syndrome: is it related to oxidative stress? Biol Trace Elem Res. Winter. 2000; 78(1-3):35-42. doi: 10.1385/BTER:78:1-3:35.

Kazemi M, Salehi M & Kheirollahi M. Down Syndrome: Current Status, Challenges and Future Perspectives. Int J Mol Cell Med. 2016; 5:125–33.

Lee S-K & Ahnn J. Regulator of Calcineurin (RCAN): Beyond Down Syndrome Critical Region. Mol Cells. 2020; 43(8):671-685. doi: 10.14348/molcells.2020.0060.

Liu K, Luo M & Wei S. The Bioprotective Effects of Polyphenols on Metabolic Syndrome against Oxidative Stress: Evidences and Perspectives. Oxid Med Cell Longev. 2019; 2019:6713194. doi:10.1155/2019/6713194.

Mancini A, Segni CD, et al.. Thyroid Hormones, Oxidative Stress, and Inflammation. Mediators Inflamm. 2016; 2016:6757154. doi: 10.1155/2016/6757154.

Miles MV, Patterson BJ, Chalfonte-Evans ML, et al. Coenzyme Q10 (ubiquinol-10) supplementation

[1] ., cquireza@gmail.com
[2] ., rafaelasantosnutricionista@gmail.com
[3] ., teixeiracarolynne@gmail.com
[4] ., rdfilippi@gmail.com

improves oxidative imbalance in children with trisomy 21. Pediatr Neurol. 2007; 37(6):398-403. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.08.003.

Muchová J, Žitňanová I & Ďuračková Z. Oxidative stress and Down syndrome. Do antioxidants play a role in therapy? Physiol Res. 2014; 63(5):535-42. doi: 10.33549/physiolres.932722.

Odetti P, Angelini G, Dapino D et al.. Early glycoxidation damage in brains from Down's syndrome. Biochem Biophys Res Commun. 1998; 243(3):849-51. doi: 10.1006/bbrc.1998.8186.

Pallardó FV, Degan P, d'Ischia M, et al.. Multiple evidence for an early age pro-oxidant state in Down Syndrome patients. Biogerontology. 2006; 7(4):211-20. doi: 10.1007/s10522-006-9002-5.

Palmirotta R, Barbanti P, De Marchis ML, et al.. Is SOD2 Ala16Val polymorphism associated with migraine with aura phenotype? Antioxid Redox Signal. 2015; 22(3):275-9. doi: 10.1089/ars.2014.6069.

Parisotto EB, Garlet TR, Cavalli VLLO, et al.. Antioxidant intervention attenuates oxidative stress in children and teenagers with Down syndrome. Res Dev Disabil. 2014; 35(6):1228-36. doi: 10.1016/j.ridd.2014.03.013.

Parisotto EB, Giaretta AG, Zamoner A, et al.. Persistence of the benefit of an antioxidant therapy in children and teenagers with Down syndrome. Res Dev Disabil. 2015; 45-46:14-20. doi: 10.1016/j.ridd.2015.07.010.

Paul Y, Ellapen TJ, Barnard M et al.. The health benefits of exercise therapy for patients with Down syndrome: A systematic review. Afr J Disabil. 2019; 8:576. doi: 10.4102/ajod.v8i0.576.

Pecze L, Randi EB & Szabo C. Meta-analysis of metabolites involved in bioenergetic pathways reveals a pseudohypoxic state in Down syndrome. Mol Med. 2020; 26(1):102. doi: 10.1186/s10020-020-00225-8.

Pelleri MC, Cicchini E, Petersen MB, et al.. Partial trisomy 21 map: Ten cases further supporting the highly restricted Down syndrome critical region (HR-DSCR) on human chromosome 21. Mol Genet Genomic Med. 2019; 7(8):e797. doi: 10.1002/mgg3.797.

Perluigi M & Butterfield DA. The identification of protein biomarkers for oxidative stress in Down syndrome. Expert Rev Proteomics. 2011; 8(4):427-9. doi: 10.1586/epr.11.36.

Pogribna M, Melnyk S, Pogribny I, et al.. Homocysteine metabolism in children with Down syndrome: in vitro modulation. Am J Hum Genet. 2001; 69(1):88-95. doi: 10.1086/321262.

Rahal A, Kumar A, Singh V, et al.. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay. Biomed Res Int. 2014; 2014:761264. doi: 10.1155/2014/761264.

Repossi G, Das UN & Eynard AR. Molecular Basis of the Beneficial Actions of Resveratrol. Arch Med Res. 2020; 51(2):105-114. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.01.010.

Revilla NR & Martínez-Cué C. Antioxidants in Down Syndrome: From Preclinical Studies to Clinical Trials. Antioxidants (Basel). 2020; 9(8):692. doi: 10.3390/antiox9080692.

Ribeiro LMA, Jacob CMA, Pastorino AC et al.. Avaliação dos fatores associados a infecções recorrentes e/ou graves em pacientes com Síndrome de Down. Jornal de Pediatria (Rio J). 2003; 79(2):141-148.

Shapiro BL. The Down syndrome critical region. J Neural Transm Suppl. 1999; 57:41-60. doi:10.1007/978-3-7091-6380-1.

Tiano L & Busciglio J. Mitochondrial dysfunction and Down's syndrome: is there a role for coenzyme Q(10)? Biofactors. 2011; 37(5):386-92. doi: 10.1002/biof.184.

Vacca RA, Bawari S, Valenti D, et al.. Down syndrome: Neurobiological alterations and therapeutic targets. Neurosci Biobehav Rev. 2019; 98:234-255. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.01.001.

Vacca RA, Valenti D, Caccamese S et al.. Plant polyphenols as natural drugs for the management of Down syndrome and related disorders. Neurosci Biobehav Rev. 2016 Dec;71:865-877. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.10.023.

[1] ., cquireza@gmail.com
[2] ., rafaelasantosnutricionista@gmail.com
[3] ., teixeiracarolynne@gmail.com
[4] ., rdfilippi@gmail.com

Valenti D, Braidy NN, De Rasmo D et al.. Mitochondria as pharmacological targets in Down syndrome. Free Radic Biol Med. 2018 Jan;114:69-83. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.08.014.

Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M et al.. Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2015; 175(7):1094-1103. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.1668.

Villani ER, Onder G, Carfì A, et al.. Thyroid Function and its Implications in Oxidative Stress Influencing the Pathogenesis of Osteoporosis in Adults with Down Syndrome: A Cohort Study. Horm Metab Res. 2016; 48(9):565-70. doi: 10.1055/s-0042-112127.

Wu Y & Song W. Regulation of RCAN1 translation and its role in oxidative stress-induced apoptosis. FASEB J. 2013; 27(1):208-21. doi: 10.1096/fj.12-213124.

Yonekura L, Marinho HA, Alencar FH et al.. Vitamina A (retinol) e carotenoides. Biodisponibilidade de nutrientes. Organização: Cozzolino SMF, 6. ed. Barueri: Manole; 2020. p. 173-95.

Zana M, Janka Z & Kálmán J. Oxidative stress: a bridge between Down's syndrome and Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2007; 28(5):648-76. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.03.008.

Zana M, Szécsényi A, Czibula A et al.. Age-dependent oxidative stress-induced DNA damage in Down's lymphocytes. Biochem Biophys Res Commun. 2006; 345(2):726-33. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.04.167.

Zuhra K, Augsburger F, Majtan T & Szabo C. Cystathionine-β-Synthase: Molecular Regulation and Pharmacological Inhibition. Biomolecules. 2020; 10(5):697. doi: 10.3390/biom10050697.

PALAVRAS-CHAVE: Estresse Oxidativo, Nutrigenética, Síndrome de Down

[1] ., cquireza@gmail.com
[2] ., rafaelasantosnutricionista@gmail.com
[3] ., teixeiracarolynne@gmail.com
[4] ., rdfilippi@gmail.com