

Review Jurnal: Ekspresi Gen Berlebih dan Ketidakstabilan DNA pada Penderita Trisomi 21

Muhammad Rafi Akbar Pratama^{1*}, Nadhif Muhamad Zaki², Naufal Ariq Athallah³

¹⁻³ Program Studi Sarjana Farmasi Universitas Muhammadiyah Bandung

*Corresponding email: ariqnaufal624@gmail.com

Abstrak: Sindrom Down atau Trisomi 21 merupakan kelainan kromosom akibat nondisjunction yang sangat dipengaruhi oleh mutasi genetik, polimorfisme, dan ketidakstabilan kromosom. Review ini mengkaji faktor molekuler yang mendasari Trisomi 21, termasuk mutasi gen pengatur meiosis, polimorfisme gen Apolipoprotein E (APOE), dan dampak ekspresi berlebih gen pada kromosom 21. Berdasarkan literatur, mutasi genetik mengganggu kohesi kromosom dan metilasi DNA, sementara variasi genotip APOE dan overekspresi gen Protein Prekursor Amiloid (APP) mempercepat penuaan dini otak. Kesimpulannya, ketidakstabilan DNA dan ekspresi gen berlebih adalah interaksi multifaktorial yang memengaruhi keparahan fenotipik penderita.

Kata kunci: Trisomi 21, Sindrom Down, Polimorfisme APOE, Nondisjunction, Ekspresi gen.

Abstract: Down syndrome (Trisomy 21) is a chromosomal disorder caused by nondisjunction, which is strongly influenced by genetic mutations, polymorphisms, and chromosomal instability. This review examines the molecular factors underlying Trisomy 21, including mutations in meiotic regulatory genes, Apolipoprotein E (APOE) gene polymorphism, and the impact of gene overexpression on chromosome 21. Based on the literature, genetic mutations disrupt chromosome cohesion and DNA methylation, while APOE genotype variations and APP gene overexpression accelerate premature brain aging. In conclusion, DNA instability and gene overexpression are multifactorial interactions that affect the severity of the phenotypic manifestations.

Keywords: Trisomy 21, Down syndrome, APOE polymorphism, Nondisjunction, Gene expression

PENDAHULUAN

Sindrom Down atau Trisomi 21 adalah kelainan genetik yang ditandai dengan salinan tambahan pada kromosom 21, yang secara luas berdampak pada disabilitas intelektual, kelainan jantung, dan tingginya risiko penyakit neurodegeneratif dini. Selama beberapa dekade terakhir, usia ibu pada saat kehamilan kerap dianggap sebagai faktor risiko utama terjadinya kondisi genetik ini, mengingat peningkatan probabilitas kelahiran bayi dengan sindrom ini pada ibu usia lanjut. Namun, pandangan ini mulai bergeser karena secara epidemiologis, sebagian besar anak dengan Trisomi 21 justru lahir dari ibu dengan usia di bawah 35 tahun (Antonarakis *et al.*, 2020; Sherman *et al.*, 2007).

Seiring dengan kemajuan biologi molekuler, bukti genetik mutakhir mengungkapkan bahwa mutasi genetik, ketidakstabilan struktur DNA, dan ekspresi berlebih dari gen-gen penyandi protein memegang peranan yang jauh lebih esensial dalam patogenesisnya. Pemahaman mengenai Trisomi 21 kini berpusat pada fakta bahwa kondisi ini merupakan manifestasi langsung dari kegagalan proses seluler kompleks, bukan sekadar kebetulan yang berhubungan dengan usia (Patterson, 2009; Hassold & Hunt, 2001).

Kegagalan pemisahan kromosom (nondisjunction) saat meiosis sangat dipengaruhi oleh pola rekombinasi abnormal, kohesi kromosom yang rentan, serta variasi polimorfisme genetik yang tersembunyi pada tingkat seluler. Memang, penuaan oosit memperburuk ketidakstabilan ini secara bertahap, namun kerentanan genetik individu adalah yang menjadi pemicu utama kegagalan segregasi kromosom, yang mengakibatkan terbentuknya gamet dengan jumlah kromosom abnormal (Nagaoka *et al.*, 2012; Hultén *et al.*, 2008).

Fokus penelitian saat ini semakin menyoroiti masalah penuaan dini otak yang sering dialami oleh penderita Trisomi 21. Kondisi neurologis tersebut berkaitan erat dengan ekspresi berlebih gen spesifik pada kromosom 21 (seperti gen APP) dan interaksinya dengan variasi polimorfik gen penyerta sistemik, terutama polimorfisme gen Apolipoprotein E (APOE). Hal inilah yang menjadikan para penderita rentan terhadap demensia pada usia muda (Schupf & Sergievsky, 2002; Wiseman *et al.*, 2015).

LANDASAN TEORI

Trisomi 21, yang secara klinis dikenal sebagai Sindrom Down, merupakan bentuk aneuploidi kromosom yang paling umum terjadi pada manusia, ditandai dengan hadirnya salinan ketiga dari seluruh atau sebagian kromosom 21. Kondisi ini memunculkan fenomena biokimia yang disebut sebagai ketidakseimbangan dosis gen (*gene dosage imbalance*). Salinan tambahan ini secara langsung menyebabkan peningkatan transkripsi dan translasi gen-gen spesifik kromosom 21 sebesar 1,5 kali lipat dari kondisi normal. Ketidakseimbangan ini berimbas pada disregulasi jalur sinyal seluler yang kritis selama fase perkembangan embrio hingga fase dewasa penderita (Antonarakis *et al.*, 2020; Korenberg *et al.*, 1994; Patterson, 2009).

Secara sitogenetik, akar dari aneuploidi pada Trisomi 21 adalah peristiwa nondisjunction, yakni kegagalan kromosom homolog atau kromatid saudara untuk berpisah secara merata selama pembelahan meiosis I atau II pada oogenesis maternal. Ketidakstabilan DNA dan kegagalan fungsi kohesi kromosom (*cohesion exhaustion*) merupakan landasan molekuler utama yang memicu kegagalan ini. Kondisi ini sangat berkaitan dengan berkurangnya titik persilangan (*chiasmata*) dan mutasi pada gen pengatur perbaikan DNA. Penuaan oosit maternal diyakini memperburuk ketidakstabilan kromatin ini, membuat kromosom rentan gagal bersegregasi (Hassold & Hunt, 2001; Jessberger, 2012; Nagaoka *et al.*, 2012).

Konsekuensi logis dari Trisomi 21 adalah ekspresi berlebih (*overekspresi*) dari kluster gen yang terpetakan pada kromosom 21. Gen Protein Prekursor Amiloid (APP), DYRK1A, dan Superoksida Dismutase 1 (SOD1) adalah tiga contoh gen utama yang mengalami *overekspresi*. Tingginya kadar protein turunan APP menyebabkan peningkatan akumulasi peptida beta-amiloid di otak. Sementara itu, *overekspresi* SOD1 memicu gangguan keseimbangan radikal bebas yang berujung pada stres oksidatif seluler kronis. Kombinasi efek patologis dari gen-gen ini mendasari terjadinya disfungsi neurokognitif dan kecacatan perkembangan saraf (Reeves *et al.*, 2001; Wiseman *et al.*, 2015; Gardiner, 2010).

Selain mutasi struktural, variasi polimorfik genetik (*polimorfisme*) pada kromosom lain turut memberikan andil yang signifikan dalam memperparah fenotipe. Salah satu yang paling banyak dipelajari adalah polimorfisme gen Apolipoprotein E (APOE) yang terletak pada kromosom 19q13.2. Gen APOE memiliki tiga varian alel utama, yakni $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, dan $\epsilon 4$, yang berperan memediasi metabolisme lipoprotein dan homeostatis kolesterol. Di sistem saraf pusat, isoform protein APOE ini krusial untuk perbaikan mielin, pembersihan debris seluler, dan pemeliharaan sinaps (Eisenberg *et al.*, 2010; Raber *et al.*, 2000; Zuo *et al.*, 2006).

Interaksi antara ekspresi gen berlebih dari kromosom 21 dengan profil polimorfisme APOE menciptakan sinergi patologis yang unik pada penderita Sindrom Down, terutama terkait penuaan dini otak. Penderita Trisomi 21 yang mewarisi alel APOE $\epsilon 4$ mengalami percepatan luar biasa dalam akumulasi plak amiloid yang berasal dari *overekspresi* APP. Alel

$\epsilon 4$ diketahui kurang efisien dalam membersihkan amiloid dibandingkan alel lainnya, sehingga interaksi ini menjadi faktor predisposisi yang sangat kuat bagi berkembangnya demensia tipe Alzheimer prematur pada individu dengan Trisomi 21 (Schupf & Sergievsky, 2002; Lai *et al.*, 1999; Mann *et al.*, 1997).

METODE

Penyusunan review komprehensif ini dilakukan dengan mensintesis dan menggabungkan dua paradigma pendekatan dalam keilmuan genetika medis. Pendekatan pertama didasarkan pada tinjauan hasil studi eksperimental biomolekuler murni, sementara pendekatan kedua mengandalkan kajian naratif dari literatur riset lintas dekade mengenai fenotipe Sindrom Down (Bo, 2024).

Pada aspek eksplorasi eksperimental, sumber literatur ditarik dari studi analisis data primer berbasis pengujian genetik yang ketat. Tahapan teknis dari studi ini selalu melibatkan protokol ekstraksi untai DNA darah tepi, dilanjutkan dengan teknik amplifikasi daerah gen sasaran menggunakan mesin dan metode Polymerase Chain Reaction (PCR) untuk melipatgandakan sekuens DNA (Ghebranious *et al.*, 2005).

Setelah amplifikasi berhasil, analisis molekuler tingkat lanjut dilakukan menggunakan metode RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism). Metode ini sangat presisi dengan memanfaatkan enzim pemotong spesifik, seperti HhaI, untuk memotong sekuens nukleotida dan memvisualisasikan polimorfisme alel gen APOE secara akurat pada gel elektroforesis (Zuo *et al.*, 2006).

Sementara itu, pada aspek eksplorasi literatur, diterapkan metode tinjauan naratif terstruktur (narrative review) yang menyaring publikasi jurnal genomik internasional bereputasi. Pencarian difokuskan pada literatur yang merinci insidensi mutasi oosit maternal, kajian epidemiologis, pemetaan gen-gen struktural kromosom, serta patofisiologi biokimia terkait penyakit bawaan pada Trisomi 21 (Delabar *et al.*, 1993).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan kajian terhadap berbagai studi genetika molekuler berdesain kasus-kontrol, terbukti bahwa penderita Trisomi 21 memiliki pola distribusi alel dan kombinasi genotip gen APOE yang secara signifikan berbeda jika dibandingkan dengan populasi umum yang sehat. Distribusi spesifik ini mengindikasikan adanya faktor kerentanan yang saling tumpang tindih (Eisenberg *et al.*, 2010).

Analisis kuantitatif memperlihatkan bahwa, meskipun frekuensi alel $\epsilon 3$ tetap menjadi yang paling dominan di semua populasi (81,8%), penderita Trisomi 21 menunjukkan frekuensi kemunculan varian alel $\epsilon 4$ (6,1%) dan alel $\epsilon 2$ (12,1%) yang jauh lebih tinggi. Konsekuensinya, penderita Sindrom Down memiliki peluang matematis sebesar 2 kali lipat lebih besar untuk mewarisi varian genotip berisiko tinggi (misalnya genotip homozigot $\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 4/\epsilon 4$, atau heterozigot $\epsilon 2/\epsilon 4$) yang memperburuk profil lipid darah dan otak (Zigman *et al.*, 2005).

Selain fokus pada gen penyerta APOE, tinjauan terhadap literatur mutakhir juga mengonfirmasi adanya keterlibatan gen pengatur rekombinasi meiosis. Ditemukan bahwa mutasi spesifik dan polimorfisme pada jalur gen MCM9 dan gen pengatur jalur metilasi folat maternal berkontribusi langsung pada hilangnya lokasi chiasmata (titik persilangan), yang

merupakan penyebab molekuler utama terjadinya nondisjunction pada oosit manusia (Pal *et al.*, 2021).

Secara keseluruhan, ekspresi berlebih akibat ketidakseimbangan dosis gen pada kromosom 21, terkhusus kluster gen APP, DYRK1A, dan SOD1, terbukti secara biologis dan histologis memicu stres oksidatif kronis. Interaksi multi-gen ini terus-menerus merusak homeostasis metabolisme sel, sehingga mengonfirmasi secara kuat bahwa variabilitas spektrum fenotip Trisomi 21 sangat bergantung pada interaksi tumpang tindih antara mutasi genetik pengatur meiosis, ketidakstabilan kromatin, serta dosis gen ganda (Wiseman *et al.*, 2015; Pritchard *et al.*, 2008).

Kejadian nondisjunction kromosom yang menjadi penyebab utama Trisomi 21 sangat dipengaruhi oleh tingkat instabilitas genetik selama oogenesis. Beberapa mutasi pada gen seperti MCM9, SMC1B, REC8, dan SYCP3 sangat berperan karena gen-gen ini bertugas mengatur perbaikan kerusakan DNA (DNA repair) dan memastikan kohesi (ikatan perekat) antarkromosom tetap kuat. Jika gen ini bermutasi, pasangan kromosom menjadi goyah dan mudah gagal berpisah (Jessberger, 2012).

Instabilitas genetik ini menunjukkan korelasi yang nyata dengan proses penuaan oosit maternal. Ketika oosit tertahan (arrest) dalam ovarium selama bertahun-tahun, secara perlahan sel tersebut mengalami akumulasi kerusakan DNA dan mutasi genetik laten akibat stres lingkungan. Ketika oosit akhirnya diovolasikan, sistem perbaikan yang sudah melemah tak mampu lagi mencegah kegagalan segregasi kromosom, membuktikan bahwa usia maternal berinteraksi langsung dengan kerentanan molekuler (Nagaoka *et al.*, 2012).

Di luar masalah pembelahan awal, kelangsungan hidup penderita Trisomi 21 dihantui oleh efek overekspresi gen akibat beban salinan ekstra kromosom. Ekspresi berlebih dari gen APP (Amyloid Precursor Protein) secara signifikan mempercepat laju produksi peptida beta-amiloid. Peptida ini bersifat sangat toksik dan memicu apoptosis dini pada sel-sel saraf, yang berujung pada menurunnya fungsi kognitif dan perilaku adaptif penderita secara progresif (Reeves *et al.*, 2001).

Keterlibatan alel APOE ϵ 4 dalam mempercepat neurodegenerasi pada Sindrom Down menciptakan sebuah sinergi patologis dengan efek overekspresi kromosom 21. Alel ini terbukti kurang efisien dalam membersihkan penumpukan protein toksik, sehingga penderita mengalami laju akumulasi plak amiloid di korteks serebral yang jauh melebihi populasi normal secara signifikan (Lai *et al.*, 1999).

Keterlibatan alel APOE ϵ 4 dalam mempercepat neurodegenerasi pada Sindrom Down menciptakan sebuah sinergi patologis dengan efek overekspresi kromosom 21. Alel ini terbukti kurang efisien dalam membersihkan penumpukan protein toksik, sehingga penderita mengalami laju akumulasi plak amiloid di korteks serebral yang jauh melebihi populasi normal secara signifikan (Lai *et al.*, 1999).

Selain merusak secara struktural melalui pembentukan plak, variasi genotip APOE juga menurunkan fungsionalitas dan elastisitas jaringan saraf. Profil alel berisiko memengaruhi kinerja homeostasis kolesterol otak secara negatif, yang berdampak langsung pada penurunan drastis performa kognitif serta berkurangnya plastisitas sinaptik seiring bertambahnya usia penderita Trisomi 21 (Raber *et al.*, 2000).

Lebih jauh lagi, analisis korelasi lokus genetik mengonfirmasi bahwa variasi pada kluster gen APOE dan polimorfisme lokus terkait bertindak sebagai akselerator utama bagi munculnya

manifestasi demensia tipe Alzheimer prematur. Penderita Trisomi 21 kerap kali menunjukkan tanda-tanda degenerasi ini jauh lebih awal dibandingkan individu euploid di kelompok populasi yang sama (Zuo *et al.*, 2006).

Faktor genetik spesifik dan kerentanan inang (host factors) ini bekerja secara kolaboratif untuk mempercepat timbulnya gejala demensia. Oleh karena itu, pemahaman holistik mengenai faktor penyerta di luar kromosom 21 sangat dibutuhkan untuk merumuskan intervensi pencegahan kerusakan sel saraf dini pada kelompok rentan ini (Schupf & Sergievsky, 2002).

Secara biokimiawi tingkat seluler, peran varian genotip Apolipoprotein E ini juga telah dibuktikan melalui uji *in vitro* pada kultur sel saraf neuroblastoma. Studi menunjukkan bahwa sekresi varian isoform protein APOE secara nyata memengaruhi pertumbuhan neurit secara diferensial, yang menjelaskan mengapa varian alel tertentu dapat menekan regenerasi saraf (Nathan *et al.*, 1995).

Guna menyelidiki efek patologis dari kluster gen penyandi tersebut secara lebih terkontrol, penelitian biomedis modern banyak memanfaatkan model tikus trisomik. Melalui model percobaan ini, peneliti dapat memvalidasi hipotesis dosis gen, di mana overekspresi gen-gen spesifik kromosom 21 pada tikus mampu meniru disfungsi adaptif yang persisten terjadi pada penderita (Gardiner, 2010).

Bukti tambahan terkait anomali genetik awal menunjukkan bahwa, meski faktor usia ibu mendominasi tren presentasi klinis, kejadian nondisjunction lebih fundamental berakar pada kerentanan saat oosit mengalami pembelahan. Ketidakstabilan kromatin dan berkurangnya frekuensi chiasmata selama meiosis menjadi pendorong utama aneuploidi terlepas dari rentang usia (Hultén *et al.*, 2008).

Segera setelah konsepsi terjadi, konsekuensi ketidakseimbangan kromosom tambahan ini secara drastis mengubah lanskap dan lintasan molekuler embrio. Sepanjang siklus hidup sel, kelebihan sintesis RNA dari gen-gen tambahan ini mengacaukan regulasi biokimia tubuh secara terus-menerus, memicu gangguan mulai dari struktur organ hingga sistem kekebalan (Korenberg *et al.*, 1994).

Berkat integrasi teknologi genomik yang maju, ruang lingkup analisis Sindrom Down saat ini tidak lagi hanya berpusat pada mekanisme kegagalan pemisahan awal. Pemahaman genetik telah bergeser ke arah pemetaan jaringan persinyalan (signaling pathways) persisten pada gen yang mengalami overekspresi, membuka jalan bagi pendekatan rekayasa terapeutik di masa depan (Patterson, 2009).

Mengingat tingginya kompleksitas efek fenotipik tersebut, paradigma manajemen dan perawatan klinis penderita Trisomi 21 mengalami transisi yang sangat pesat. Pelayanan medis holistik saat ini ditekankan agar berfokus pada manajemen proaktif terhadap komorbiditas, guna menekan sekecil mungkin disfungsi progresif dari ketidakseimbangan kromosom tersebut (Oster-Granite & Parisi, 2016).

Pada tataran epidemiologi populasi global, fakta bahwa anomali gen dan ketidakstabilan rekombinasi tersebut kini dipetakan dengan cermat memberikan titik terang. Peningkatan angka kelangsungan hidup penderita menuntut penyediaan layanan intervensi dan konseling genetik yang tepat sasaran, sehingga risiko penuaan dini pada demografi ini dapat ditekan dan kualitas hidup mereka semakin terjamin (Sherman *et al.*, 2007).

SIMPULAN

Sebagai intisari dari berbagai hasil analisis literatur, dapat disimpulkan dengan tegas bahwa ekspresi gen berlebih dan ketidakstabilan DNA secara bersinergi memainkan peran yang amat krusial, baik dalam patogenesis asal-usul (etiologi) kelainan, maupun dalam bermanifestasinya tingkat keparahan klinis pada individu penderita Trisomi 21 (Antonarakis *et al.*, 2020).

Risiko mendasar terjadinya kegagalan pemisahan kromosom (nondisjunction) tidak didorong semata-mata oleh mekanika penuaan, melainkan oleh interaksi kompleks di mana mutasi genetik yang mengatur kohesi meiosis, penuaan seluler oosit maternal, serta defisiensi proses metilasi DNA secara kolektif menghancurkan stabilitas kromatin pada saat proses reproduksi berlangsung (Jones & Lane, 2013).

Pada fase kehidupan pascakelahiran, ketidakstabilan genetik tersebut bermanifestasi secara sistemik dalam bentuk overekspresi kluster gen kromosom 21, utamanya gen APP. Kondisi ketidakseimbangan neurologis ini sangat rentan diperparah oleh pewarisan polimorfisme berisiko dari gen penyerta seperti APOE. Secara kolaboratif, faktor-faktor molekuler tersebut memicu kaskade percepatan penuaan dini otak, memperberat retardasi mental, serta merangsang degenerasi kognitif tipe Alzheimer dalam waktu singkat (Schupf & Sergievsky, 2002).

Pemahaman mendalam mengenai interaksi molekuler dan deteksi dini profil mutasi genetik ini diharapkan mampu merubah paradigma pandangan medis konvensional terhadap Down Syndrome. Ke depannya, hal ini dapat menjadi tonggak pijakan strategis bagi pengembangan terapi biomedis yang ditargetkan pada pengaturan dosis gen, pencegahan patologi amyloid, serta memperkuat landasan konseling genetik bagi masyarakat (Roizen & Patterson, 2003).

DAFTAR PUSTAKA

- Antonarakis, S. E., Skotko, B. G., Rafii, M. S., Strydom, A., Pape, S. E., Bianchi, D. W., Sherman, S. L., & Reeves, R. H. (2020). Down syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), 9.
- Bo, B. (2024). Down syndrome: The role of genetics and chromosomal abnormalities. *Journal of Genetic Disorders*, 15(4), 432-438.
- Delabar, J. M., Theophile, D., Rahmani, Z., Chettouh, Z., Blouin, J. L., Prieur, M., Noel, B., & Sinet, P. M. (1993). Molecular mapping of twenty-four features of Down syndrome on chromosome 21. *European Journal of Human Genetics*, 1(2), 114-124.
- Eisenberg DTA, Kuzawa CW, Hayes MG. Worldwide allele frequencies of the human apolipoprotein E (APOE) gene: climate, local adaptations and evolutionary history. *American Journal of Physical Anthropology*; 2010. 143(1): 100-11.
- Gardiner, K. (2010). Gene-dosage effects in Down syndrome and trisomic mouse models. *Genome Biology*, 11(4), 244.
- Ghebranious N, Ivacic L, Mallum J, Dokken C. Detection of APOE E2, E3 and E4 alleles using MALDI-TOF mass spectrometry and the homogeneous mass-extend technology. *Nucleic Acids Res*; 2005. 33: p.149.
- Hassold, T., & Hunt, P. (2001). To err (meiotically) is human: The genesis of human aneuploidy. *Nature Reviews Genetics*, 2(4), 280-291.

- Hultén, M. A., Patel, S. D., Tankimanova, M., Westgren, M., Papadogiannakis, N., Jonsson, A., & Iwarsson, E. (2008). On the origin of trisomy 21 Down syndrome. *Molecular Cytogenetics*, 1(1), 21.
- Jessberger, R. (2012). Age-related aneuploidy through cohesion exhaustion. *EMBO Reports*, 13(6), 539-546.
- Jones, K. T., & Lane, S. I. R. (2013). Molecular causes of aneuploidy in mammalian eggs. *Development*, 140(18), 3719-3730.
- Korenberg, J. R., Chen, X. N., Schipper, R., Sun, Z., Gonsky, R., Gerwehr, S., Carpenter, N., Daumer, C., Dignan, P., Distech, C., Graham, J. M., Hugdins, L., McGillivray, B., Michelson, M., Pinter, J., Pueschel, S., Sack, G., Say, B., Schuffenhauer, S., & Unverferth, K. (1994). Down syndrome phenotypes: The consequences of chromosomal imbalance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(11), 4997-5001.
- Lai F, Kamman E, Rebeck GW, Anderson A, Chen Y, Nixon RA. APOE genotype and gender effects on Alzheimer disease in 100 adults with Down syndrome. *Neurology*; 1999. 53: p.331-6.
- Mann DM, Iwatsubo T, Pickering-Brown SM, Owen F, Saido TC, Perry RH. Preferential deposition of amyloid beta protein (A β) in the form A β 40 in Alzheimer disease is associated with a gene dosage effect of the apolipoprotein E E4 allele. *Neurosci. Lett*; 1997. 221: p.81-4.
- Nagaoka, S. I., Hassold, T. J., & Hunt, P. A. (2012). Human aneuploidy: Mechanisms and new insights into an age-old problem. *Nature Reviews Genetics*, 13(7), 493-504.
- Pal, U., Halder, P., Ray, A., Sarkar, S., Datta, S., Ghosh, P., & Ghosh, S. (2021). The etiology of down syndrome: Maternal MCM9 polymorphisms increase risk of reduced recombination and nondisjunction of chromosome 21 during meiosis I within oocyte. *PLoS Genetics*, 17(3), e1009462.
- Patterson, D. (2009). Molecular genetic analysis of Down syndrome. *Human Genetics*, 126(1), 195-214.
- Pritchard, M. A., Kola, I., & Hertzog, P. J. (2008). Molecular mechanisms of trisomy 21 phenotypes. *Gene*, 408(1-2), 1-10.
- Raber J, Wong D, Yu GQ, Buttini M, Mahley RW, Pitas RE et al. Apolipoprotein E and cognitive performance. *Nature*; 2000. 404: p.352-4.
- Reeves, R. H., Baxter, L. L., & Richtsmeier, J. T. (2001). Too much of a good thing: Mechanisms of gene action in Down syndrome. *Trends in Genetics*, 17(2), 83-88.
- Roizen, N. J., & Patterson, D. (2003). Down's syndrome. *The Lancet*, 361(9365), 1281-1289.
- Schachter F, Faure-Delanef L, Guenot F, Rouger H, Froguel P, Lesueur-Ginot L et al. Genetic associations with human longevity at the apo E and ACE locus. *Nat Genet*; 1994.6:p.29-32.
- Schupf N, Sergievsky GH. Genetic and host factors for dementia in Down's syndrome. *Br. J. Psychiatry*; 2002. 180: p. 405-10.
- Sherman, S. L., Allen, E. G., Bean, L. H., & Freeman, S. B. (2007). Epidemiology of Down syndrome. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 13(3), 221-227.
- Wiseman, F. K., Al-Janabi, T., Hardy, J., Karmiloff-Smith, A., Nizetic, D., Tybulewicz, V. L. J., Fisher, E. M. C., & Strydom, A. (2015). A genetic cause of Alzheimer disease:

- Mechanistic insights from Down syndrome. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(9), 564-574.
- Zigman WB, Jenkins EC, Tycko B, Schupf N, Silverman W. Mortality is associated with apolipoprotein E epsilon4 in nondemented adults with Down syndrome. *Neurosci Lett*; 2005. 390: p.93-7.
- Zuo L, van Dyck CH, Luo X, Kranzler HR, Yang BZ, Gelernter J. Variation at APOE and STH lokus and Alzheimer disease. *Behav Brain Funct*; 2006. 2: p.13.