

CAPÍTULO 02

DOI: 10.4322/978-65-995353-8-3-002

A DOENÇA DE ALZHEIMER E A INFLUÊNCIA GENÉTICA

Vinicius Rodrigues Mendonça¹, Lucas Da Silva Machado², Maria Luiza Rodrigues Defante³, Thayene Oliveira Pinto⁴, Daniel do Valle Rocha⁵, Lavinia Lages Almeida⁶, Allan Yukawa Schwartz⁷, Isabella de Almeida Garcia⁸, Carlos Eduardo Almeida de Oliveira⁹, Carla Bettero de Araújo Baptista¹⁰, Luana Almeida de Souza¹¹, Yan Luiz Nunes¹², Ludmilla Carvalho Rangel Resgala¹³

¹Centro Universitário Redentor, (vini.r.mende@gmail.com)

²Centro Universitário Redentor, (lucassilvamachadomg@gmail.com)

³Centro Universitário Redentor, (mluizadefante@gmail.com)

⁴Centro Universitário Redentor, (thayeneoliveira2008@hotmail.com)

⁵Centro Universitário Redentor, (scotch1820@gmail.com)

⁶Centro Universitário Redentor, (lavinialages@hotmail.com)

⁷Centro Universitário Redentor, (allan_yukawa@hotmail.com)

⁸Centro Universitário Redentor, (isabellaaalmeidag@gmail.com)

⁹Centro Universitário Redentor, (carlosetuado100260@gmail.com)

¹⁰Centro Universitário Redentor, (carla.bettero@gmail.com)

¹¹Centro Universitário Redentor, (luanaalmeida_ss@hotmail.com)

¹²Centro Universitário Redentor, (yannunes95@gmail.com)

¹³Centro Universitário Redentor, (ludmilla.resgala@uniredentor.edu.br)

Resumo

Objetivo: O objetivo do estudo consiste em expor uma revisão narrativa de literatura, abrangendo hipóteses teórico-científicas em relação às causas do Alzheimer, evidenciando sua correlação com a influência genética, que se mostra um fator fundamental em relação à etiopatogenia da DA. **Método:** Utilizou-se como metodologia a análise e síntese de estudos acerca da temática delimitada, através de questões norteadoras e a busca em bases de dados eletrônicas para a posterior construção da revisão narrativa. **Resultados e Discussão:** A Doença de Alzheimer (DA) caracteriza-se por ser uma patologia neurodegenerativa, na qual há uma perda progressiva da capacidade cognitiva, gerando um quadro demencial. Essa doença atinge principalmente idosos com idade superior a 65 anos. Diversos estudos levantam hipóteses acerca das causas dessa doença, mas ainda existem diversas incógnitas acerca de sua etiopatogenia. **Conclusão:** Portanto, chegou-se à conclusão de que há uma predisposição genética associada à DA, mas que, ainda assim, existem fatores externos que interferem na

expressão gênica. Desse modo, é indubitável que haja, preferencialmente, um diagnóstico precoce, pois possibilita uma melhora na qualidade de vida do paciente.

Palavras-chave: Alzheimer; Doença neurodegenerativa; Genética.

Área Temática: Saúde do idoso.

E-mail do autor principal: vini.r.mende@gmail.com

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é a principal e mais comum demência de caráter neurodegenerativo em idosos, gerando uma progressiva e irreversível perda de funções cerebrais essenciais para a realização de atividades básicas do cotidiano (GARCÍA-MORALES *et al.*, 2021). Essa patologia é considerada um problema de saúde pública, haja vista que a pirâmide populacional tende ao envelhecimento (APRAHAMIAN; MARTINELLI; YASSUDA, 2009).

Essa doença degenerativa leva à morte gradual de neurônios localizados em regiões cerebrais responsáveis por funções essenciais para o desenvolvimento de simples atividades rotineiras. Assim, o paciente evolui negativamente com prejuízos cognitivos e comportamentais, dificuldade de focar e planejar suas ações e, por conseguinte, atividades básicas, como se alimentar e manter o autocuidado em relação à higiene pessoal, passam a ser extremamente desafiadoras (GARCÍA-MORALES *et al.*, 2021).

O Alzheimer apresenta-se em 3 fases ou estágios, os quais irão determinar sintomatologias distintas. A primeira fase ou estágio inicial é leve, possuindo uma duração de 2 a 3 anos e sua principal manifestação são alterações em relação à memória. A segunda fase ou estágio intermediário dura em torno de 3 a 5 anos, apresentando sintomas mais pronunciados e um maior prejuízo de memorização, além de alterações na personalidade, comportamentos, emoções, tônus muscular e postura. A última fase ou estágio avançado é grave e possui uma duração variável de acordo com o paciente, tendo manifestações mais acentuadas que vão desde comprometimento da fala até o estado vegetativo e óbito (CANINEU, 2021; GARCÍA-MORALES *et al.*, 2021).

Além disso, a doença em questão não apresenta um fator específico determinante para a sua causa, podendo haver múltiplas razões para o seu desenvolvimento. Dessa forma, a DA também manifesta um caráter genético à vista de alterações em genes associados com a sua evolução (FRIDMAN *et al.*, 2004).

2 MÉTODO

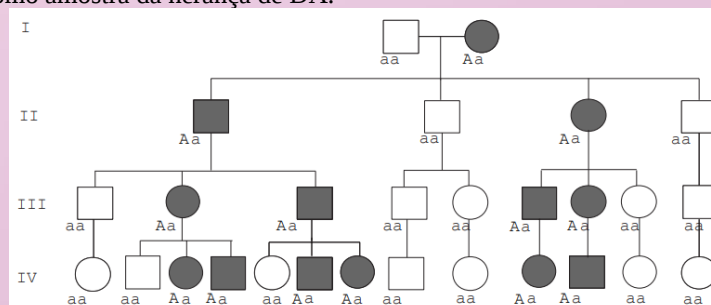
O presente estudo caracteriza-se como uma pesquisa bibliográfica e exploratória através da revisão da literatura, utilizando um caminho metodológico que analisa e sintetiza trabalhos sobre uma temática bem delimitada de forma narrativa. Assim, foram seguidas algumas etapas, como a seleção das questões norteadoras e a busca de estudos nas principais bases de dados eletrônicas.

As questões norteadoras foram elaboradas considerando estudos acerca da influência genética envolvida no desenvolvimento do quadro de Alzheimer. Assim, como critério de inclusão buscou-se artigos que estivessem em inglês, português ou espanhol e com os seguintes termos: genética, genes, Alzheimer e demência. Os critérios de exclusão foram trabalhos com falhas metodológicas e com a impossibilidade de acessar o texto completo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na doença de Alzheimer (DA), a genética é um fator determinante, possuindo, até o momento, quatro genes distintos que se relacionam com essa afecção: proteína precursora amiloide (APP), apolipoproteína E (apoE), presenilina 1 (PSEN 1), presenilina 2 (PSEN 2) e proteína Tau (MAPT). Contudo, é importante ressaltar que fatores ambientais, como os agentes químicos e/ou físicos podem alterar a expressão destes genes, o que pode resultar em uma mutação somática, promovendo a expressão do fenótipo característico da patologia. Cerca de 1/3 dos casos DA possui familiaridade genética, se comportando conforme uma herança monogênica autossômico-dominante, o que pode ser analisado na figura 1. Nesse caso, os indivíduos afetados são heterozigotos (Aa), mas também podem se apresentar de forma homozigota dominante (AA). Na maior parte dos casos, quando esses são de acometimento prematuro, 1/2 dos indivíduos podem possuir filhos afetados (SERENIKI & VITAL, 2008).

Figura 1- Heredograma como amostra da herança de DA.



Fonte: Smith (1999).

Existem diferenças entre a DA de início precoce (DAIP) e de início tardio (DAIT). A DAIP, inicia-se por volta dos 40 anos, estando relacionada a mutações, ao passo que, a DA de

início tardio (DAIT), por volta de 60 anos, ocorre de forma esporádica, não possuindo suas características genéticas completamente elucidadas (DA SILVA *et al.*, 2017).

As mutações relacionadas à DAIP, são modificações dos padrões moleculares da sequência de nucleotídeos da molécula de DNA, o que poderá ou não ocasionar uma alteração de um gene, que gerará ou não uma tradução de uma proteína errônea. No entanto, para que seja considerada uma "mutação", na maioria dos casos, essa modificação deve ser raramente encontrada e se tratar de uma alteração com uma consequência grave ou de início abrupto para o indivíduo. Outrossim, o termo "polimorfismo" refere-se a uma variação que seja mais frequente do que 1% na população (LUCATELLI *et al.*, 2009).

A DAIP origina-se do acúmulo de eventos genéticos e ambientais às mutações. Cada um desses eventos possui efeitos cumulativos que contribuem para estabelecimento da patologia e de seus diferentes níveis de acometimento. Entende-se que as mutações nos genes codificadores para a APP, apoE, PSEN1 e PSEN2 estão ligados a essa doença. Esses genes pertencem a variados cromossomos, como 1, 14, 19, 21 (Tabela 1), e alguns deles constituem uma via neuropatogênica comum, que pode desencadear a DA. Embora alterações nesses genes não sejam suficientes para explicar todos os casos da doença, por se tratar de uma neuropatologia multifatorial, eles estão presentes na maioria dos casos DA, sendo, por isso, considerados os principais marcadores genéticos para essa enfermidade (FRIDMAN *et al.*, 2004).

Tabela 1- Principais genes identificados na doença de Alzheimer, sua localização cromossômica e idade de acometimento.

Gene	Localização cromossômica	Idade de acometimento
APP	21	46 a 66
PSEN 1	14	28 a 62
PSEN 2	1	40 a 58
ApoE 4	19	> 60

Fonte: Adaptado de Smith (1999).

3.1 Gene da proteína precursora amiloide (APP)

Pelo processo de tradução e transcrição gênica, o aumento de APP torna possível que ocorra a sua quebra pelas enzimas β -secretase e γ -secretase, o que pode resultar em moléculas

β -amiloides ($A\beta$) de 42 aminoácidos. As moléculas de $A\beta$, quando sofrem agregação, formam oligômeros, que são neurotóxicos, resultando na formação de aglomerados amiloides envolvidos por axônios deformados, chamados de placas senis. Essas placas causam alteração conformacional na estrutura dos neurônios, afetando principalmente os axônios devido ao desprendimento da proteína Tau ancoradora dos microtúbulos, que acumula no pericário, gerando deficiência sináptica e consequente perda da neuroplasticidade (GARCÍA-MORALES *et al.*, 2021).

No entanto, apenas o acúmulo de placas senis não pode ser identificado como o único fator desencadeante de Alzheimer. Isso se explica pela existência de uma via não-amiloidogênica regulada pela ação da enzima α -secretase que libera outros fragmentos de APP que, por sua vez, possuem ação neurotrófica e neuroprotetora (TURNER *et al.*, 2003). Dessa forma, fica claro que os efeitos da DA surgem tanto pelo aumento da via amiloidogênica, quanto pela diminuição do processamento pela via não-amiloidogênica (ALMEIDA, 1997).

Assim, o efeito é duplo: há uma redução na atividade dos fragmentos neuroprotetores da APP e em conjunto um acúmulo de $A\beta$ originado da via amiloidogênica da quebra dessa proteína, o que leva ao predomínio da disfunção cognitiva associada à DA (FRIDMAN *et al.*, 2004).

3.2 Gene da apolipoproteína E (APOE)

Em uma pesquisa feita com portadores de DA, seus familiares e um grupo controle buscou-se uma correlação dos genes da Apolipoproteína E, que se encontram no cromossomo 19q13.2, e seus alelos e2, e3 e e4 com o desenvolvimento de Alzheimer. O ensaio apresentou, como resultado, que a presença do alelo e4 em pacientes e familiares com DA se mostrou elevada quando comparado a um grupo controle. Além disso, a presença e2 estava elevada em pacientes controle e diminuída em pacientes e familiares com DA. O alelo e3 se encontrava elevado tanto em pessoas com DA quanto em indivíduos sem a doença, não podendo ser relacionado com essa patologia (CAÇÃO *et al.*, 2010). Observa-se que a presença de um ou dois e4 pode aumentar em até cinco vezes a probabilidade de aparecimento da doença. Entretanto, deve-se recordar que a variação do e4 do gene apoE é um fator que propicia um risco, mas não é determinante da patologia. Assim, existem indivíduos que apresentam o padrão e24 e não possuem a DA, pois terá o e2, que é considerado um alelo neuroprotetor (FRIDMAN *et al.*, 2004).

3.3 Genes das presenilinas 1 e 2 (PSEN1 e PSEN2)

As presenilinas funcionam como a subunidade da enzima da γ -secretase catalítica, possuindo também função de protease intramembranar com um largo espectro de substratos proteicos de membrana do tipo I. A clivagem sequencial da APP por β -secretase e γ -secretase libera peptídeos β -amilóides. Assim, é previsto que as mutações da presenilina podem estar associadas à DA familiar na elevação selectiva dos níveis de peptídeos A β 42 amiloidogênicos. Assim, o gene que codifica PSEN1 está associado com a DA de início precoce (VETRIVEL *et al.*, 2006).

Já em relação ao gene PSEN2, as mutações que ocorrem em N141I e D90N não causam nenhuma mudança aparente no metabolismo da proteína, porém alteram o metabolismo da APP e A β , facilitando o depósito da proteína em forma de placas senis (LUCATELLI *et al.*, 2009). Ademais, também é determinado que as presenilinas interferem na clivagem do receptor Notch, fazendo uma regulação diretamente na atividade da γ -secretase. (PIMENOVA; GOATE, 2020).

3.4 Gene da proteína Tau (MAPT)

Dentro da família das Microtubule-associated proteins (MAPT), que estão localizadas nas células nervosas, mais especificamente nos microtúbulos, estabilizando-os, pequenas estruturas que compõem o citoesqueleto, existem moléculas, entre elas a proteína Tau, que se associam na constituição da membrana celular dos neurônios (MONTEIRO; KANDRATAVICIUS; LEITE, 2011). Em processos neurodegenerativos, ocorre uma alteração na conformação dessas proteínas, ocorrendo uma disseminação de sua localização para dendritos e corpos celulares. Nessa alteração a proteína se encontra em uma configuração hiperfosforilada com filamentos anormais insolúveis, os agregados neurofibrilares (JOSVIK *et al.*, 2015), que ocasionará, como consequência a desorganização do citoesqueleto, uma disfunção sináptica e a morte neuronal, a longo prazo (ALMEIDA, 1997). O fator genético envolvido é quando o gene da proteína Tau, devido a uma mutação, codifica proteínas alteradas morfológicamente ou mais suscetíveis a hiperfosforilação. O gene MAPT parece estar relacionado a outros processos demenciais além da DA. A mutação R406W causa o aumento do processo fosforilativo da proteína Tau, gerando quadros semelhantes aos de pacientes com Alzheimer. A modificação do gene R406W em laboratório, feito em ratos transgênicos, em alguns trabalhos, gerou emaranhados neurofibrilares nos cérebros desses animais, sendo observados mesmo após a morte, gerando um avanço rápido da clínica do animal (SAITO *et al.*, 2002).

3.5 Fatores não genéticos

A busca de fatores para a DAIP se relaciona a vários fatores tanto hereditários como mutacionais. Com a aplicação de detecção genética, a obtenção do perfil genético e a presença de mutações permitirá a elucidação e o tratamento precoce dessa patologia, o que levará um melhor prognóstico para o paciente. Mais do que influências de genes isolados, é importante investigar de que maneira estes interagem entre si, na formação de um perfil genético do indivíduo (LUCATELLI *et al.*, 2009). Assim, para que no futuro seja possível fornecer estimativas cada vez mais assertivas ao paciente, mais estudos devem ser desenvolvidos.

4 CONCLUSÃO

Depreende-se, portanto, que é essencial a ciência médica compreender os mecanismos envolvidos no surgimento do Alzheimer, haja vista que essa patologia é a principal causa de demência. Assim, o presente trabalho descreveu a correlação genética envolvida nessa doença neurodegenerativa, principalmente expondo a influência de alguns genes, como no caso da proteína precursora amiloide (APP), apolipoproteína E (apoE), presenilina 1 (PSEN1) e presenilina 2 (PSEN2). Dessa forma, novos estudos acerca desses genes podem ser fundamentais para que a ciência possa traçar meios de contornar ou amenizar, de forma efetiva, o desenvolvimento desse quadro demencial.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Osvaldo Pereira de. Biologia molecular da doença de Alzheimer: uma luz no fim do túnel?. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 43, n. 1, p. 77-81, 1997.

APRAHAMIAN, Ivan; MARTINELLI, José Eduardo; YASSUDA, Mônica Sanches. Doença de Alzheimer: revisão da epidemiologia e diagnóstico. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 7, n. 6, p. 27-35, 2009.

CAÇÃO, João de Castilho *et al.* Polimorfismo da apolipoproteína e nos familiares em primeiro grau de pacientes com doença de Alzheimer familiar ou esporádica. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [S. l.], v. 65, p. 295-298, 2007.

CANINEU, Rafael Brandão. O que é Alzheimer, sintomas e causas da doença. [S. l.], 11 jun. 2021. Disponível em: <https://altadiagnosticos.com.br/saude/alzheimer-sintomas-e-causas>. Acesso em: 10 maio 2022.

DA SILVA, Milena Roberta Freire; SOUZA, Karolayne Silva; MIRANDA, Flávia Steffany Leite; SANTOS, Emanuella Lacerda; FELIX, Kátia C. da Silva. Aspectos genéticos da doença de Alzheimer. In: CONGRESSO INTERNACIONAL DE ENVELHECIMENTO HUMANO, 5., Campina Grande, 2015. **Anais V Congresso Internacional de Envelhecimento Humano**. Campina Grande: Realize Editora, 2017. Disponível em: <https://www.editorarealize.com.br/index.php/artigo/visualizar/34126>. Acesso em: 7 mai. 2022.

FRIDMAN, Cintia *et al.* Alterações genéticas na doença de Alzheimer. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 31, n. 1, p. 19-25, 2004.

GARCÍA-MORALES, Victoria *et al.* Current Understanding of the Physiopathology, Diagnosis and Therapeutic Approach to Alzheimer's Disease. **Biomedicines**, v. 9, n. 12, p. 1910, 2021.

JOSVIK, Nalini Drieli *et al.* Revisão dos principais genes e proteínas associadas à demência frontotemporal tau-positiva. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 18, p. 201-211, 2015.

KOWALSKA, Anna *et al.* Molecular genetics of Alzheimer's disease: presenilin 1 gene analysis in a cohort of patients from the Poznan region. **Journal of applied genetics**, v. 44, n. 2, p. 231-234, 2003.

LUCATELLI, Juliana Faggion; BARROS, Alessandra Chiele; MALUF, Sharbel Weidner; ANDRADE, Fabiana Michelsen. Influência genética sobre a doença de Alzheimer de início precoce. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 36, p. 25-30, 2009.

MONTEIRO, Mariana Raquel; KANDRATAVICIUS, Ludmyla; LEITE, João Pereira. O papel das proteínas do citoesqueleto na fisiologia celular normal e em condições patológicas. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, v. 17, p. 17-23, 2011.

MOURA, Priscila Souza Leite; MIRANDA, Núbia Fidelis; RANGEL, Ludmilla Carvalho. As fases da Doença de Alzheimer e os cuidados necessários a serem implementados pelo cuidador. **Revista Interdisciplinar Pensamento Científico**, v. 1, n. 2, 2015.

PIMENOVA, Anna A.; GOATE, Alison M. Novel presenilin 1 and 2 double knock-out cell line for in vitro validation of PSEN1 and PSEN2 mutations. **Neurobiology of disease**, v. 138, p. 104785, 2020.

SAITO, Y. *et al.* Early-onset, rapidly progressive familial tauopathy with R406W mutation. **Neurology**, v. 58, n. 5, p. 811-813, 2002.

SERENIKI, Adriana; VITAL, Maria Aparecida Barbato Frazão. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Revista de psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 30, n. 1, p. 0-0, 2008.

SMITH, Marília de Arruda Cardoso. Doença de Alzheimer. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 21, p. 03-07, 1999.

TORRÃO, Andréa S. *et al.* Abordagens diferentes, um único objetivo: **compreender os mecanismos celulares das doenças de Parkinson e de Alzheimer**. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 34, p. s194-s205, 2012.

TURNER, Paul R. *et al.* Roles of amyloid precursor protein and its fragments in regulating neural activity, plasticity and memory. **Progress in neurobiology**, v. 70, n. 1, p. 1-32, 2003.

VETRIVEL, Kulandaivelu S; ZHANG, Yun-wu; XU, Huaxi; THINAKARAN, Gopal.
Pathological and physiological functions of presenilins. **Molecular neurodegeneration**, v. 1,
n. 1, p. 1-12, 2006.