

CAPÍTULO 90

DOI: 10.4322/978-65-995353-8-3-090

UMA REVISÃO SOBRE OS ASPECTOS GENÉTICOS E BIOFÍSICOS
DA DOENÇA DE ALZHEIMER

**Breno Silva Percu¹, Larissa Castro dos Reis², Miriana Figueiredo Pereira Paiva³,
Murillo José Silva Martins⁴, Lorenzo Guerrero⁵**

¹Centro Universitário Redentor (brenosilvapercu@gmail.com)

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

³Centro Universitário Redentor, (paiva.miri@gmail.com)

⁴Centro Universitário Redentor, (smurillojose@gmail.com)

⁵Centro Universitário Redentor, (lorenzoguerrero321@gmail.com)

Resumo

Objetivo: objetivo deste trabalho foi revisar, na literatura médica, os principais aspectos biofísicos e genéticos, que envolvem a doença de Alzheimer: características histopatológicas, a neuroinflamação, a farmacoterapia atual e genes influentes sobre as diferentes formas de DA. **Método:** A metodologia utilizada no presente estudo, pautou-se na compilação dos dados, e foi realizada por meio de uma revisão sistemática da literatura, a partir dos bancos de dados PubMed e SciELO, utilizando alguns artigos disponíveis entre os anos de 1990 e de 2004 a 2020. **Resultados e Discussão:** A doença de Alzheimer caracteriza-se por um distúrbio neurodegenerativo gradual e crônico, que culmina no extravio da memória e em diversos distúrbios cognitivos. Dessa forma, pode ser classificada por dois acometimentos: tardio e precoce. **Conclusão:** Portanto, estudos sugerem que o desenvolvimento da Doença de Alzheimer pode ser consequência de uma série de fatores genéticos, ligados a polimorfismo e mutações gênicas, e biofísicos, relacionados a processos inflamatórios, estresses oxidativos e problemas estruturais.

Palavras-chave: Alzheimer, biofísica, proteína beta-amiloide.

Área Temática: Áreas transversais- Outros.

E-mail do autor principal: brenosilva@gmail.com

1 INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA), assim como o alemão Alois Alzheimer neuropatologista definiu em 1907, caracteriza-se por um distúrbio neurodegenerativo gradual e crônico, que culmina no extravio da memória e em diversos distúrbios cognitivos. Nesse sentido, a DA pode ser classificada por dois acometimentos: tardio e precoce. A forma tardia estabelece-se,

majoritariamente, ao redor de 60 anos de idade e ocorre de forma indeterminada. A precoce, por sua vez, tem sua incidência ao redor de 40 anos e aponta recorrência familiar. Sendo assim, a doença de Alzheimer, seja de acometimento tardio ou precoce, pertencem a uma mesma e indistinta unidade nosológica e clínica dentro da medicina. (SMITH,1999)

Outrossim, no que tange o aumento do risco de DA estão inclusos o alelo apoE4 e gênero, uma vez que a incidência em mulheres é de 3 vezes maior no que pessoas do sexo masculino. Ademais, é possível inferir que o nível de educação, histórico familiar envolvendo a Doença de Alzheimer bem como outras comorbidades alteram a incidência do aparecimento da DA. A título de exemplo, pode-se destacar a doença arterial coronária, traumatismo craniano anterior relevante, hipertensão nas artérias, níveis de homocisteína exponencialmente altas e dieta que envolvem elevados teores de gorduras (PEREIRA, 2013)

Os critérios para o diagnóstico clínico da DA, publicados pelo grupo de trabalho do National Institute of Communicative Disease and Stroke and Alzheimer Disease and Related Disorders, envolvem testes como, por exemplo, o Mini-Exame do Estado Mental. No teste, a depleção cognitiva é detectada com uma pontuação inferior a 24 pontos, logo, sugere-se exames de imagem. A exclusão do diagnóstico de DA por esses exames é promovida quando há a detecção de hidrocefalia, demência relacionada à doença vascular, hematoma subdural e tumor cerebral. Outras condições para a exclusão são a doença de Parkinson, a intoxicação por drogas e distúrbios maníaco-depressivos. (BARROS *et al.*,2009).

Em consequência da neurodegeneração, o portador da doença apresenta incapacidades em sua autonomia e tomada de decisões, o que prejudica todo seu convívio social. (ARAÚJO *et. al.*, 2010). A doença de Alzheimer acontece de maneira progressiva, o que prejudica, de forma veemente, a autonomia do indivíduo, fazendo com que ele esteja sempre precisando, de forma essencial, de um cuidador que torne possível a realização de necessidades básicas do dia a dia. (ABREU *et. al.*, 2005)

Essa patologia é considerada a mais comum entre as demências, e sua manifestação está ligada à idade. Sendo assim, o aparecimento da doença de Alzheimer e seu acometimento cresce conforme há o aumento da expectativa de vida. (FERNANDES *et. at.*, 2017). Apesar da doença de Alzheimer ser conhecida a mais de 100 anos, suas causas podem ser encontradas apenas em alguns pacientes, mas na maioria dos casos, os fatores causadores da doença não são aparentes ou caracterizados. (CÂMARA, 2019)

Em decorrência do grande número de estudos que têm sido feitos sobre a DA, é imprescindível o estudo em forma de revisão, visando situar os pesquisadores sobre a evolução das descobertas relacionadas a essa patologia. Dessa forma, esta revisão tem a finalidade de

resumir conceitos e trabalhos realizados acerca dos aspectos biofísicos do DA, bem como sobre as influências genéticas na doença de Alzheimer de início precoce e tardio, visando facilitar trabalhos futuros. Portanto, a demência se encontra como uma das maiores causas de morbidade entre idosos e sua presença está entre 2% e 25% dos pacientes com 65 anos ou mais (FRATIGLIONI, 1990).

2 MÉTODO

A compilação dos dados foi realizada por meio de uma revisão sistemática da literatura publicada sobre os aspectos genéticos e biofísicos da Doença de Alzheimer a partir de revisões sistemáticas nas seguintes bases: PubMed, LILACS e Scielo. Foi dada preferência às referências atualizadas sobre o tema, utilizando os termos de pesquisa “Alzheimer's”, “biophysical”, “amyloid beta protein”. Foram excluídos estudos com metodologias imprecisas e artigos que não possuem versão completa..

O objetivo deste trabalho foi revisar, na literatura médica, os principais aspectos que envolvem a doença de Alzheimer, como as características histopatológicas, a neuroinflamação, a farmacoterapia atual, características genéticas e genes influentes sobre as diferentes formas de DA.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A doença Alzheimer pode estar relacionada ao acúmulo do Peptídeo Beta Amiloide no Cérebro. Como afirma De Almeida Holanda (2009), o peptídeo aglomera-se em placas amiloides, que possuem diâmetros que giram em torno de 10 micrômetros a centenas de micrômetros, sendo possível a sua percepção em múltiplas áreas do cérebro. Sendo assim, a título de exemplo, tem-se o córtex cerebral, o hipocampo, os gânglios da base, o tálamo e o cerebelo. Nesse contexto, os canais iônicos na membrana plasmática dos neurônios, quando desenvolvidos pelos peptídeos beta amiloide ($A\beta$), podem gerar perigo para as células e lesioná-las. Dessa forma, os canais necessitam garantir que os gradientes iônicos, bem como o potencial permanente sejam mantidos em toda a sinalização.

Contudo, quedas mínimas no potencial de membrana conseguem mudar as características do potencial de ação, do limiar de disparo e do potencial de repouso neuronal. Sendo assim, é possível ocasionar um mal funcionamento neurológico, como o quadro patológico demencial, devido a modificação de convergência de íons. Nesse contexto, estudos parecidos, relatam que outros canais compostos por toxinas conseguem fomentar a morte de bactérias ou células de maneira exponencialmente rápida. Esse fato deve-se, primordialmente,

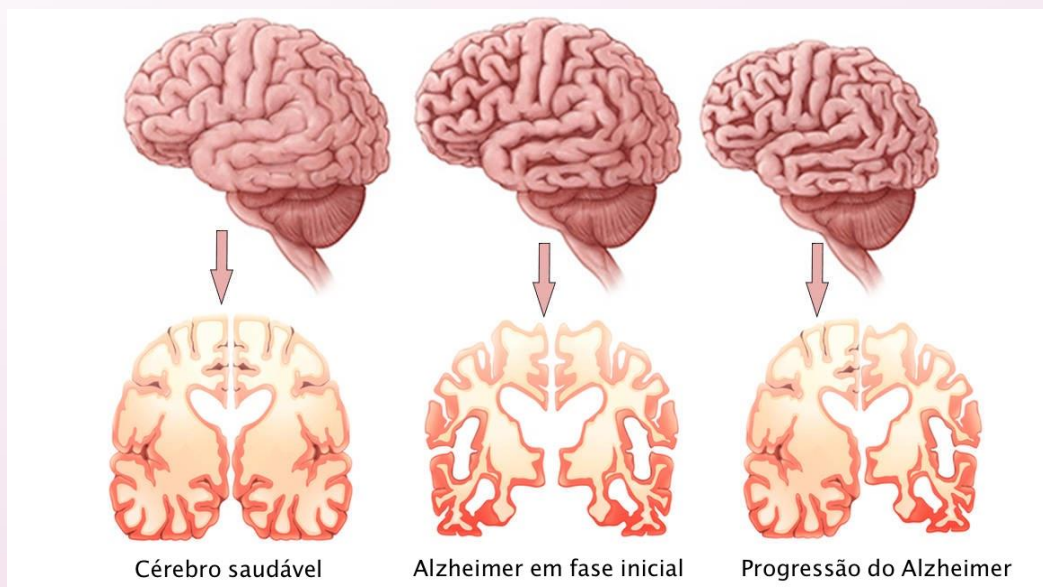
pela via de escapamento que, de forma subsequente, sustenta a hipótese de que o vazamento de vários íons por meio dos canais iônicos gerados pelos peptídeos beta amilóide pode levar à morte de células do encéfalo. E, portanto, respaldando a gênese da doença de Alzheimer (DE ALMEIDA HOLANDA, 2009).

Emaranhados neurofibrilares são filamentos de citosol contidos nos neurônios e em sua composição, há, primordialmente, compostos de filamentos helicoidais da proteína na forma fosforilada, chamada tau. A proteína Tau pode ser achada em diversos tecidos. Sua expressão se dá de maneira abundante no sistema nervoso central e periférico. Nesse sentido, ressalta-se a presença de seis isoformas de Tau que foram encontradas em neurônios. Sendo assim, pode-se dizer que sua principal função está relacionada à gênese e manutenção de contatos interneuronais e processos axonais, responsável pela formação de microtúbulos que transportam nutrientes e informações dos prolongamentos dos neurônios ao seu corpo celular e vice-versa. (DE PAULA, 2009)

Nesse viés, inúmeras pesquisas mostraram que a proteína Tau, encontra-se alterada devido a adição disfuncional de moléculas de fósforo. Fazendo com que, a forma fosforilada gere lesões que auxiliam no processo de neurodegeneração ocorridos na doença de Alzheimer (DE FALCO, 2016).

Os emaranhados neurofibrilares surgem, por meio de uma disfunção química, alteração na proteína tau. Nesse sentido, a proteína desestrutura os microtúbulos, fazendo com que haja a falência desse sistema e, por conseguinte, o decrescimento desses neurônios. Outrossim, há a constatação de lesões ligadas à ocorrência do Alzheimer, uma vez que a presença dos emaranhados é um fator visível no cérebro quando há a evolução da doença. As mitocôndrias são compostos imprescindíveis para o mecanismo funcional perfeito das células, elas possuem como principal função a geração de energia por meio de processos bioquímicos. Outro encargo é a atuação como alarmes moleculares quando substâncias químicas podem vir a danificar o DNA, além de sistematizar a apoptose celular. Com isso, estudos aceitam que modificações mitocondriais influenciam diretamente nas formas esporádicas e tardias da Doenças de Alzheimer (PIVETTA, 2008).

Figura 1. Progressão da Doença de Alzheimer no cérebro.



Fonte: TORRES, 2018.

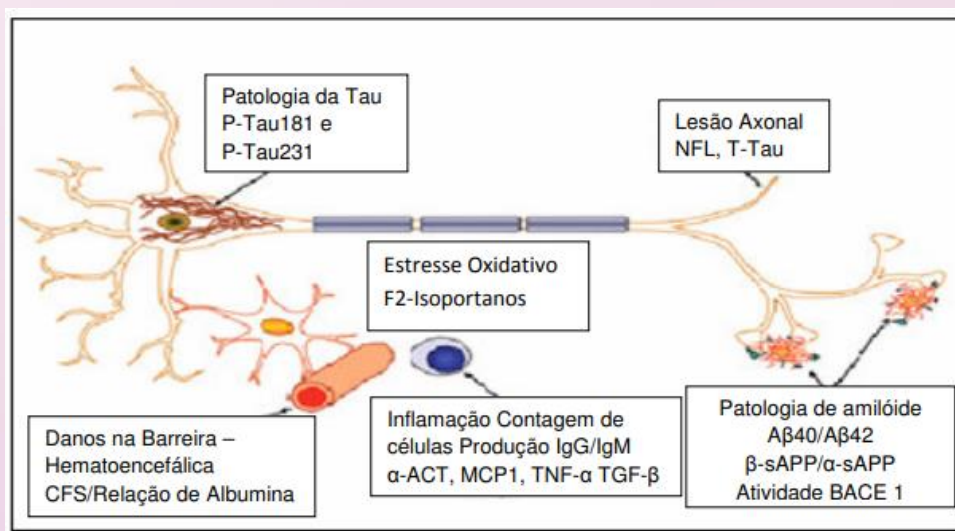
Nesse viés, com o passar do tempo, o papel das mitocôndrias promove um decréscimo até que alcancem um limite de funcionamento. Ademais, dentro desse limite, aconteceriam mudanças mitocondriais no que tange aos procedimentos respiratórios, estresse oxidativo e permuta enzimática. Dessa maneira, os mencionados fatores seriam as causas da DA serem mais recorrentes com o progresso da idade, baseado em um recurso epigenético com variáveis (mutações) com o decorrer da idade. Todavia, a deterioração oxidativa no DNA mitocondrial juntamente com os erros na retirada de proteínas, o que correlaciona com o método esporádico da DA de começo tardio. Em conformidade com Mattson, 2006; Aliev *et al.*, 2013 “as mutações no DNA mitocondrial e o estresse oxidativo contribuem para o envelhecimento, sendo o maior fator de risco para doenças neurodegenerativas”.

Em condições de normalidade, as mitocôndrias dos neurônios necessitam de processos oferecidos por astrócitos que possuem a função de regular o conteúdo químico desse meio extracelular. A amiloidose cerebral também acontece com a disfunção mitocondrial, junto a isso, essa perda do funcionamento afeta a neurogênese hipocampal bem como o processo inflamatório. Contudo, a DA e o englobamento mitocondrial se associa a mutações ou polimorfismo do DNA mitocondrial ou também por acontecimentos sucessivos de processos bioquímicos que prejudicam a energia celular e o seu equilíbrio. (ANGOSTO & GONZÁLEZ, 2009)

Como já mencionado, o estresse oxidativo junto aos radicais livres repercutem na oxidação de molécula podendo ser concatenado ao envelhecimento e patologias ligadas à idade. O estresse oxidativo perpassa pela implicação da cadeia respiratória mitocondrial com o acúmulo de radicais e demais substâncias. Dessa maneira, a alteração das funções da membrana

mitocondrial, como por exemplo, seu mecanismo de permeabilidade afetada devido algumas proteínas, coadjuvam para a diminuição da atividade da fosforilação oxidativa. Se tornando, assim, vulnerável a substâncias tóxicas, induzindo a uma possível mutação no material genético, mudando o equilíbrio do íon Cálcio, provocando a apoptose e afligindo a execução plena da mitocôndria. De acordo com Paschen (2001 *apud* Gemelli, 2013), “a perturbação na função ou a perda da integridade do retículo endoplasmático, devido ao estresse oxidativo, pode ser causada, por exemplo, pelo acúmulo e depósito de proteínas não dobradas e por mudanças na homeostasia do cálcio dentro dessa organela”.

Figura 1. Processos relacionados a evolução da DA nos neurônios



Fonte: MOLARI, 2012.

O advento da DA pode-se dar à correlação de fatos genéticos e ambientais. Tais eventos contribuem com pequenos efeitos que resultam, em conjunto, no estabelecimento dessa doença com diferentes graus de severidade. A divisão clínica dos casos foi orientada de acordo com a idade de surgimento dos sintomas, bem como no fato de a doença apresentar correlação hereditária. Assim, as manifestações antes dos 60 anos foram classificadas como DA de início precoce (DAIP). Essas apresentam rápido curso clínico. Já as manifestações que ocorrem posteriormente aos 60 anos são classificadas como DA de início tardio (DAIT), tendo duração que pode superar os dez anos . Em geral, a DA de início tardio ocorre de forma esporádica, enquanto a DA de início precoce mostra recorrência familiar. Ainda assim, tanto a DAIT quanto a DAIP possuem de forma igualitária a unidade clínica e neurológica. Aproximadamente trinta e três por cento (33%) dos diagnósticos de DA, constam certa ligação com o modelo de herança monogênica autossômica dominante, representada Doença de Alzheimer de Início do Precoce

que se define quando um gene em estado heterozigótico se manifesta em predominância no meio recessivo (KOLARIK MAITÊ, 2018)

É de característica monogênica doenças hereditárias produzidas por mutações ou trocas na sequência gênica do DNA e podem também ser chamadas de doenças hereditárias mendelianas, transmitindo assim a sua descendência. Seguindo esses atributos, a DA, é de caráter dominante, o qual há apenas a necessidade de uma cópia mutante no gene para que a pessoa seja afetada, em média, o progenitor tem cinquenta por cento (50%) de chance de transferir para os seus filhos. O desenvolvimento da doença de Alzheimer de início precoce está ligado a mutações nos genes, que ocasionam alterações na codificação de proteínas, diferente da DA de início tardio, que a maior influência são os polimorfismos. Sabendo que a DA de início precoce é uma doença com demasiada influência dos aspectos genéticos, é fundamental o estudo dos genes ligados à fisiopatologia dessa doença. (FRIDMAN *et al.*, 2004).

Levando em consideração os aspectos genéticos, é fundamental dissertar a respeito dos genes PSEN1(presenilina 1), PSEN2(presenilina 2) e APP(proteína amiloide), que são responsáveis por cerca de 40% dos casos da doença de Alzheimer de início precoce. A clivagem da proteína precursora amiloide (APP), origina um fragmento denominado β -amilóide, que é bastante amiloidogênica, uma vez que possui uma característica de agregação proteica na região extracelular dos neurônios. Logo, quando se encontra numa quantidade acima do normal, esse acúmulo gera o desenvolvimento de fibras amiloides que resultam em placas senis, que são as primeiras alterações anatomopatológicas encontradas no Alzheimer. As alterações na clivagem da APP, que aumenta a produção de β -amilóide, também estão relacionadas às mutações nos genes PSEN1 e PSEN2. A presenilina 1 contribui para processos inflamatórios na placa amilóide, podendo interferir no processo de apoptose. Já a PSEN2, contribuem para o desenvolvimento de processos neurodegenerativos. (LUCATELLI *et. al.*, 2009)

O termo "polimorfismo" ilustra a variação na sequência de alelos, em que mais do que um alelo em um locus sucede em uma determinada população humana com ocorrência maior do que 1%. Esses podem ser delimitados como regiões específicas do DNA, onde a base nucleotídica seja variável na população. Os polimorfismos têm sido utilizados como marcadores essenciais em estudos genéticos acerca de muitas doenças. Frequentemente estão relacionados com o início tardio da doença, mas dependendo do polimorfismo também pode haver sua relação com o início precoce (BARROS, 2009).

Hodiernamente, os polimorfismos no gene codificante da apolipoproteína E (apoE) influenciam diretamente no desenvolvimento da DA. Esse gene, localizado no braço longo do cromossomo 19, expressa uma glicoproteína com 317 aminoácidos. No gene apoE existem três

alelos principais que podem sofrer o polimorfismo causando alterações no DNA. São eles e2, e3 e e4. Desse modo, novos estudos vêm investigando a relação dos genes da apolipoproteína CI, alfa-1-antiquimiotripsina, receptor sigma tipo 1, enzima conversora de angiotensina, alfa 2-macroglobulina, proteína relacionada ao receptor de LDL, interleucina 1 alfa e beta, paraoxonase, transportador de serotonina e receptores de serotonina, com a DA de início tardio. Contudo, o alelo e4 é o precursor mais relevante na produção dessa condição (BARROS *et al.* 2009).

A enzima que converte a angiotensina (ECA) faz parte de um componente presente no sistema renina-angiotensina. A renina, por sua vez, caracteriza-se por uma enzima fabricada no rim. Nesse sentido, o papel de ação dala concentra-se no angiotensinogênio, uma alfa-2-globulina produzida pelas células hepáticas, gerando a angiotensina I. Nesse contexto, a enzima conversora presente no pulmão realiza suas atividades na angiotensina I, localizada no plasma. Ela, no entanto, é convertida a angiotensina II. Sendo assim, torna-se uma proteína cuja função é realizada de maneira direta e torna-se responsável pela contração muscular liso presente nas arteríolas. Ademais, apresenta outras ações indiretas feitas pelo córtex adrenal. (BARROS *et al.* 2009).

A multiforme do íntron do gene da enzima conversora de angiotensina (ECA) traduz-se em uma introdução e deleção de em média duzentos e oitenta e sete seguimentos pares de bases nitrogenadas que se associam com a acumulação da enzima no sangue. Dessa forma, as pessoas com a carga genética homozigota para o alelo de deleção possui uma maior atuação da ECA no plasma sanguíneo, maior preponderância de pressão arterial elevada, infarto lacunar e isquemia cardíaca. Em conformidade com Barros *et al.* (2009), No cérebro, a ECA tem a função central de modular o turnover da dopamina, sugerindo um possível envolvimento na doença de Parkinson por meio da diminuição da síntese de dopamina pelos neurônios

Destarte, observou-se em pesquisas brasileiras, a ação da angiotensina II na realização do bloqueio que consolida a memória. Esses resultados se deram a partir de ensaios clínicos em modelos animais, utilizando um mecanismo de ativação dos receptores tipo II da angiotensina II. Nesse viés, com a atividade desempenhada pelo sistema renina-angiotensina ocorridas no cérebro, o gene da ECA tornou-se um gene alvo de estudos que buscam avaliar sua correlação com fatores de risco para a DA. Segundo Barros *et al.* (2009), algumas pesquisas, portanto, já analisaram algumas outras populações. No entanto, o papel dessa enzima permanece sendo contraditório. Já que, autores, como Kölsch *et al.*, comprovaram que esse polimorfismo está relacionado à vulnerabilidade à DA em uma população, muito embora não houvesse evidências em outras.

4 CONCLUSÃO

Com base nesse estudo, foi possível inferir que o desenvolvimento da Doença de Alzheimer pode ser consequência de uma série de fatores genéticos, ligados a polimorfismo e mutações gênicas, e biofísicos, relacionados a processos inflamatórios, estresses oxidativos e problemas estruturais. Nesse viés, mediante o presente artigo de revisão, é cabível atestar que a gênese da DA ainda encontra-se em discussão, apesar de plausíveis hipóteses sobre o assunto. Ademais, abordou-se acerca das formas de evolução da doença de Alzheimer, caracterizando-as como início precoce e início tardio. Portanto, ratifica-se a imprescritibilidade de pesquisas científicas sobre o tema, bem como as possíveis causas e tratamentos associados ao combate e prevenção da Doença de Alzheimer.

REFERÊNCIAS

- ANGOSTO, M. C.; GONZÁLEZ, P. G. Factores implicados en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. Estrés oxidativo. 2009. 417-466. Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia. Madrid, 2009.
- BARROS, A.C. et al . Influência genética sobre a doença de Alzheimer de início tardio. **Rev. psiquiatr. clín.**, São Paulo, v. 36, n.1, p.16-24, 2009 .
- ALMEIDA, M.M. et al. Papel dos canais iônicos na Doença de Alzheimer. **Revista Neurociências**, v. 17, n. 2, p. 141-145, 2009.
- FALCO, A. et al. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. **Quim. Nova**, v. 39, n. 1, p. 63-80, 2016.
- PAULA, V.J.R; GUIMARÃES, F.M.; FORLENZA, O.V. Papel da proteína Tau na fisiopatologia da demência frontotemporal. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 36, n. 5, p. 197-202, 2009.
- FRIDMAN, C. et al . Alterações genéticas na doença de Alzheimer. **Rev. psiquiatr. clín.**, São Paulo , v. 31, n. 1, p. 19-25, 2004 .
- GEMELLI, T. et al. Estresse oxidativo como fator importante na fisiopatologia da Doença de Alzheimer. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, v. 16, n. 1, p. 67-78, 2013.
- KOLARIK, M. L.. Polimorfismos genéticos do gene APOE e sua relevância na doença de Alzheimer. 2018.
- LUCATELLI, J.F. et al. Influência genética sobre a doença de Alzheimer de início precoce. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 36, n. 1, p. 25-30, 2009.
- OJOPI, E.P.B. Et al. Apolipoproteína E e a doença de Alzheimer. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 31, n. 1, p. 26-33, 2004.

MATTSON, M. P. Neuronal life-and-death signaling, apoptosis, and neurodegenerative disorders. *Antioxid. Redox Signal*, v. 8, p.1997- 2006, 2006.

PEÇANHA, M.A.P. et al. Estudo Neuropatológico e Funcional da Doença de Alzheimer. **Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos**, v. 2, n. 1, p. 08-17, 2007.

PEREIRA, P.M.C.M. **Doença de Alzheimer: perspectivas de tratamento**. 2013. Tese de Doutorado. Universidade da Beira Interior.

PIVETTA, M. Na raiz do Alzheimer. **Revista Pesquisa FAPESP**, p. 1-6, 2008.

SMITH, M.A.C. Doença de Alzheimer. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 21, p. 03-07, 1999.