

FATORES GENÉTICOS ENVOLVIDOS NA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO TEÓRICA

Mateus Batista Silva¹
Gisele Arruda²
Franciele A. C. Follador³

Área de conhecimento: Medicina.
Eixo Temático: Saúde e sociedade.

RESUMO

A Doença de Alzheimer é uma patologia neurodegenerativa que atinge principalmente indivíduos acima dos 60 anos, sendo mais comum nos homens com idade abaixo de 80 anos e acima desta idade a incidência é maior nas mulheres. É a principal causa de demência e a quarta principal causa de morte em países desenvolvidos. Seus mecanismos patológicos e neuropatológicos são focos de diversas pesquisas e ainda estão pouco elucidados, no entanto sabe-se que o fator genético é um ponto crucial nesta patologia. Nesse contexto, o trabalho apresentado é uma revisão bibliográfica com o objetivo de esclarecer aspectos gerais da Doença de Alzheimer.

Palavras-chave: Doença neurodegenerativa. Genética. Peptídeo beta-amiloide.

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) foi caracterizada, em 1907, pelo neuropatologista alemão Alois Alzheimer. A DA é uma doença degenerativa, progressiva e irreversível com início insidioso acarretando perda de memória e diversos déficits cognitivos (SMITH, 1999).

Com o aumento da faixa etária, o índice de incidência de DA vai aumentando. Assim, o próprio envelhecimento populacional e um aumento da expectativa de vida se torna um fator de risco para a doença. A DA afeta o idoso e compromete a sua integridade física, mental e social, acarretando em uma dependência total com cuidados cada vez mais complexos (LUZARDO et al., 2006). Assim surge o papel do cuidador, que também sofre com a DA, pois necessita de uma dedicação quase que exclusiva ao paciente, deixam de viver suas próprias vidas, abandonam o emprego, e nos casos mais críticos seguem para isolamento social e depressão (LUZARDO et al., 2006).

¹ Graduando em Medicina – Unioeste. Mateus_bs@ymail.com
² Prof. Ms. Membro do GESC – Unioeste. giselearrudabioq@gmail.com
³ Prof. Dr. Membro do GESC – Unioeste. francaovilla@hotmail.com



A DA ainda não tem cura, e os tratamentos são apenas paliativos. No entanto, muitas pesquisas são realizadas para elucidar os mecanismos desta patologia. Devido aos déficits causados nos portadores e até mesmo os problemas causados para os cuidadores. Assim, há um interesse muito grande em relação à cura e ao tratamento da DA, mesmo no meio não científico, basta pesquisar notícias nas redes sociais utilizando as palavras chave “cura e tratamento do mal de Alzheimer” que irá aparecer diversas notícias sobre o assunto.

O que está claro é que a DA tem um forte fator genético envolvido. Além da idade, o único fator sistematicamente associado à DA é a história familiar. Em 32,9% dos casos diagnosticados havia pelo menos outro membro da família que teve a patologia (HEYMAN et al., 1996).

Sendo assim, o artigo apresentado busca fazer uma breve revisão teórica de publicações diversas sobre os aspectos gerais da DA e em seguida uma descrição sobre os fatores genéticos relacionados com esta patologia.

2 REFERENCIAL TEÓRICO OU REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DOENÇA DE ALZHEIMER

A DA é uma desordem crônica degenerativa caracterizada por desenvolvimento progressivo de disfunção cognitiva, sintomas comportamentais e psiquiátricos e dificuldades para realizar atividades diárias (BURNS; ILIFFE, 2009).

Sendo a causa mais comum de demência, a DA aparece com maior prevalência em indivíduos com idade mais avançada, afetando 6% da população com mais de 65 anos (FERRI et al., 2005), atingindo mais comumente homens com menos de 80 anos e mulheres com idade mais avançada que esta (LETENNEUR et al., 1999).

As causas que levam a esta doença ainda são desconhecidas, no entanto, com estudos de casos controlados, chegou-se a alguns fatores de risco que podem desencadear a DA (QUADRO 1). Além disso, em alguns casos existem mutações genéticas (BURNS; ILIFFE, 2009) que serão o foco desta revisão e abordadas posteriormente.



Quadro 1: Fatores de risco para a doença de Alzheimer

Sociodemográficos
- Avanço da faixa etária
Fatores familiares e genéticos
- História familiar - Doenças que causam mutações nos cromossomos 1, 14 e 21 - Status da apolipoproteína E4 - Síndrome de Down
História da doença progressa
- Ferimentos na cabeça - Hipertensão - Diabetes - Colesterol - Depressão - Herpes Simples
Hábitos
- Alcoolismo - Fumo - Alimentação - Fatores ocupacionais e recreacionais: Dados não conclusivos.

Fonte: Adaptado de BURNS; ILIFFE, 2009.

Em se tratando da neuropatologia, a DA é caracterizada pela presença de um peptídeo beta-amiloide contendo placas e emaranhados fibrilares de proteína TAU anormal (NÄSLUND et al., 2000). Acredita-se que o acúmulo desse peptídeo tem um importante papel na degeneração de neurônios devido à sua neurotoxicidade, principalmente em idades mais avançadas nas quais o córtex cerebral se torna mais vulnerável a esta toxicidade (GEULA et al., 1998).

Além disso, existe uma disfunção do sistema colinérgico, diretamente relacionada com a deficiência de memória característica dos portadores da doença (BARTUS; EMERICH, 1999). Degeneração de neurônios colinérgicos foram encontrados em cérebros de indivíduos com a DA, além de uma redução nas atividades da colina acetiltransferase e da acetilcolinesterase no córtex cerebral destes indivíduos (AULD et al., 2002).

Os sinais e sintomas da DA se iniciam com uma perda gradual e progressiva da memória, que frequentemente é confundida com o envelhecimento natural, e só vai ser diagnosticada como início da DA quando esta estiver em um estágio avançado (BURNS; ILIFFE, 2009). É comum ainda o portador da DA apresentar alterações comportamentais como apatia, agressividade, agitação, depressão, desilusão e ansiedade (WALDEMAR et al. 2007; BURNS; ILIFFE, 2009).



Com o curso da doença, outras funções cognitivas também passam a se deteriorar como fluência verbal, capacidade de fazer cálculo, habilidades visuais e espaciais, capacidade de usar objetos comuns e ferramentas (LINDEBOOM; WEINSTEIN, 2004). Assim, a DA resulta em uma deficiência progressiva e incapacitação eventual (ZHAO; TANG, 2002; JANUS; WESTAWAY, 2001).

Uma das formas de diagnosticar a DA é seguindo as recomendações do diagnóstico clínico estabelecidos pelo National Institute on Aging and Alzheimer's Association sintetizados no QUADRO 2. No entanto, como os critérios de diagnóstico clínico pode ser confundido com outras formas de demência, passou-se a utilizar também como critérios de diagnóstico os biomarcadores, como o peptídeo beta-amiloide e a proteína TAU no líquido cerebrospinal visualizados através de PET scan e ressonância magnética. E ainda biomarcadores sanguíneos como testes funcionais de fagocitose de peptídeo beta-amiloide e transcrição de RNAm por citometria de fluxo (FIALA et al., 2011).

Após o diagnóstico inicial da DA, o portador da doença tem um prognóstico reservado com sobrevida média de 4 a 6 anos dependendo do estágio em que o diagnóstico foi realizado (LARSON et al., 2004). No entanto, os métodos de diagnósticos por biomarcadores citados acima permitem a identificação de três tipos de pacientes, com prognósticos diferentes e regimes de tratamento diferentes, aumentando o prognóstico, porém ainda necessita-se de estudos mais avançados e aprofundados para validar tais métodos (FIALA et al., 2011).

Quadro 2: Critérios de diagnóstico para a DA

Declínio do nível funcional
Perda de habilidade funcional no trabalho ou nas atividades diárias
Detecção e diagnóstico de impedimento cognitivo por uma combinação de: - Relato do paciente ou de um informante confiável; - Testes neuropsicológicos
Dois ou mais dos seguintes sinais e sintomas desde que não sejam causados por outra desordem psiquiátrica ou delírio: - Falta de capacidade para adquirir e lembrar novas informações; - Perda da capacidade de julgamento de certo ou errado; - Déficit nas habilidades visuais e espaciais; - Déficit de expressão de linguagem; - Mudanças na personalidade ou comportamentais;

Fonte: WALDEMAR et al., 2007.



2.2 FATORES GENÉTICOS RELACIONADOS À DOENÇA DE ALZHEIMER

Feito uma breve revisão sobre a Doença de Alzheimer (DA), o trabalho passa a revisar os fatores genéticos envolvidos nesta patologia. Para tanto é preciso diferenciar dois tipos de início da doença definidos de acordo com o estágio de vida em que ela surge: Doença de Alzheimer de início precoce (DAIP) e Doença de Alzheimer de início tardio (DAIT). Cada uma delas apresenta fatores genéticos relacionados com a causa e com os fatores de risco de DA diferentes. A genética da DAIP é entendida mais amplamente com variantes em três genes que levam a doença. Por outro lado, a genética associada com a DAIT está mais relacionada com os fatores de risco e ainda não está completamente elucidada (RIDGE et al., 2013).

A DAIP é a que se estabelece antes dos 65 anos de idade, sendo a prevalência estimada de 1-7% do total dos casos de DA (BLENNOW et al., 2006; PATTERSON et al., 2008). Apesar de acreditar-se que é uma herança dominante, ela possui uma penetração incompleta (RIDGE et al., 2013), o que pode ser comprovado com o fato de que um pouco menos de 13% dos casos de DAIP apresentaram uma herança autossômica dominante com penetração completa por várias gerações (PATTERSON et al., 2008).

A causa da DAIP está associada com a mutação de três genes: precursor da proteína beta-amiloide (APP), localizado no cromossomo 21; prenilin1 (PSEN1), localizado no cromossomo 14 e prenilin2 (PSEN2), localizado no cromossomo 1 (BURNS; ILIFFE, 2009; GOATE et al., 1991; SHERRINGTON et al., 1995 e LEVY-LAHAD et al., 1995). Segundo RIDGE et al. 2013, as manifestações clínicas e a patologia relacionadas com a DAIP dependem do local da mutação e da posição dentro de cada gene.

O APP foi um dos primeiros genes identificados para a DA (RIDGE et al., 2013), sua função ainda não está totalmente elucidada, mas acredita-se que esteja envolvido no desenvolvimento sináptico e migração neuronal (PRILLER et al. 2006; YOUNG-PEARSE et al., 2007). O que está claro é que a APP é clivada em fragmentos beta-amiloides que podem se acumular e formar as placas neuríticas e difusas características da DA (QUERFURTH; LAFERLA, 2010). Por sua localização no cromossomo 21, o APP está duplicado na Síndrome de Down, duplicação esta



suficiente para causar o aumento na produção e deposição de proteína beta-amiloide no córtex cerebral (GELLER; POTTER, 1999; SLEEGERS et al., 2006; HOOLI et al., 2012), sendo a razão dos portadores desta síndrome que atingem uma idade mais avançada desenvolverem a DA. Fenotipicamente, há uma heterogeneidade na manifestação do APP devido ao local específico do gene em que ocorre a variação, assim a produção de proteína beta-amiloide pode aumentar ou diminuir (RIDGE et al., 2013).

O PSEN1 é o maior responsável por causar a DAIP, representando 18-50% dos casos (CRUTS et al., 1998; HUTTON et al., 1996; CAMPION et al., 1995). PSEN1 faz parte da composição da γ -secretase, que irá participar na clivagem do APP (STEINER et al., 2002) e as mutações neste gene irão alterar a atividade da γ -secretase aumentando a concentração de proteínas beta-amiloide formando as placas neuríticas e difusas mais rapidamente (CITRON et al., 1997; SCHELLENBERG et al., 1992).

Já sobre o PSEN2 não há tantos estudos conclusivos, mas acredita-se que ele atue no mesmo mecanismo dos genes anteriores, ou seja, aumentando a produção de proteínas beta-amiloide. Mutações no PSEN2 são mais raras de ocorrer e existem algumas diferenças: o início da DA se dá em uma idade um pouco mais avançada, há uma sobrevida maior após o diagnóstico e a penetrância é mais variável (SHERRINGTON et al., 1996; JAYADEY et al., 1997; RIDGE et al., 2013).

A Doença de Alzheimer de início tardio (DAIT), ainda possui uma genética pouco esclarecida. Vários marcadores biológicos e genes que levam a uma pré-disposição dos fatores de risco foram identificados, no entanto, nenhum gene que causa a DA especificamente foi descrito (RIDGE et al., 2013). A seguir passa-se à descrição de alguns genes envolvidos em fatores de risco para a DA, agrupados de acordo com a função que exercem ou família que pertencem.

As apolipoproteínas (APOs) estão envolvidas na homeostase de lipídeos, uma vez que os transportam pelo sistema circulatório e linfático. Duas apolipoproteínas parecem estar envolvidas com a DA: apolipoproteína E (APOE) e apolipoproteína clusterin (CLU) (RIDGE et al., 2013).

A APOE está localizada no cromossomo 19, e constitui-se de três alelos: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$. O alelo $\epsilon 4$ é o principal gene conhecido como fator de risco para a DAIT (RIDGE et al., 2013). O risco de DA aumenta para o indivíduo portador de um ou



mais destes alelos, no entanto, não é gene causativo, pois há relatos de indivíduos homocigotos para o $\epsilon 4$ que nunca desenvolveram a DA (CORDER et al., 1993). Apesar da importância da APOE na genética da DA, não se sabe ao certo o seu papel na doença; acredita-se que os níveis de deposição de peptídeo beta-amiloide no cérebro estão relacionados com o número de alelos $\epsilon 4$ que o indivíduo possui (REIMAN et al., 2009).

Já a CLU está localizada no cromossomo 8. Acredita-se que seja um alelo protetor, diminuindo os níveis de peptídeo beta-amiloide no cérebro (HAROLD, et al., 2009). Pessoas com DA têm níveis de CLU elevados para tentar diminuir o acúmulo de peptídeos beta-amiloide, porém níveis elevados de CLU estão associados com o declínio cognitivo (SCHRIJVERS et al., 2009).

Além desses componentes genéticos envolvidos no desenvolvimento da DA, já foi relatado que o processo de endocitose também está relacionada com a DA. A endocitose é o processo utilizado pela célula para transportar moléculas através da membrana plasmática para o interior da célula. A endocitose, especificamente a moderada por clatrina, tem um papel no desenvolvimento da DA. Geralmente a proteína precursora amiloide é processada em endossomos, assim a endocitose de tais proteínas é necessária para que ocorra a produção de peptídeos beta-amiloides. Quando há uma inibição de uma endocitose específica mediada por clatrina, o nível de produção de proteína beta-amiloide diminui (WU; YAO, 2009). Sendo assim, genes envolvidos na endocitose estão associados com a DA. São eles: BIN1 (cromossomo 2), PICALM (cromossomo 11), CR1 (cromossomo 1) e CD2AP (cromossomo 6) (RIDGE et al., 2013).

A família de proteínas MS4 também estão relacionadas com a DA, porém estas proteínas são fatores protetores. Pouco se sabe da função delas na DA. Os genes MS4A6A e MS4A4E estão localizados no cromossomo 11 (RIDGE et al., 2013).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença que trás muitos prejuízos para seus portadores e também para os familiares cuidadores. Sabe-se que ela possui diversos fatores genéticos, sendo este um conhecimento importante para



aconselhamento familiar. Tendo o histórico de um indivíduo com DA na família, os outros familiares podem tomar cuidados preventivos, evitando fatores de risco para não acentuar ainda mais esta pré-disposição genética.

Além disso, nota-se a importância de dar continuidade às pesquisas genéticas que já existem para entender ainda mais o mecanismo da DA. Entender como cada gene atua, o que ele altera no organismo do portador da DA é um passo adiante para encontrar uma possível cura, ou pelo menos um tratamento mais efetivo para a DA e garantir uma melhor qualidade de vida e aumento da sobrevida aos pacientes, visto que muitos mecanismos genéticos ainda não foram elucidados completamente.

REFERÊNCIAS

AULD D. S. et al. Alzheimer's disease and the basal forebrain cholinergic system: relations to beta-amyloid peptides, cognition and treatment strategies. **Prog Neurobiol.** v. 68, p. 209-245, 2002.

BARTUS R. T.; EMERICH D. F. Cholinergic markers in Alzheimer disease. **JAMA.** v. 282, p. 2208-2209, 1999.

BLENNOW K.; LEON M. J.; ZETTERBEG H. Alzheimer's disease. **Lancet.** v. 368, p. 387-403, 2006.

BURNS A.; ILIFFE S. Alzheimer's disease. **BMJ.** v 5, p. 338-b158, 2009.

CAMPION D. et al. Mutations of the presenilin I gene in families with early-onset Alzheimer's disease. **Human Molecular Genetics.** v. 4, p. 2373-2377, 1995.

CITRON M. et. al. Mutant presenilins of Alzheimer's disease increase production of 42-residue amyloid β -protein in both transfected cells and transgenic mice. **Nature Medicine.** v. 3, p.62-72, 1997.

CORDER E.H. et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. **Science.** v. 261, p.921-923, 1993.

CRUTS M. et al. Estimation of the genetic contribution of presenilin-1 and -2 mutations in a popular-based study of presenile Alzheimer disease. **Human Molecular Genetics.** v. 7, p.43-51, 1998.

FERRI C.P. et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. **Lancet.** v. 366, p. 2112-2117, 2005.

FIALA M.; PORTER V. Delineating Alzheimer's disease progression with MGAT3, a biomarker for improved prognosis and personalized therapy. **Biomarkers in Medicine.** v. 5.5, p. 645-647, 2011.



GELLER L.N.; POTTER H. Chromosome missegregation and trisomy 21 mosaicism in Alzheimer's Disease. **Neurobiology of Disease**. v.6, p.167-179, 1999.

GEULA C. et al. Aging renders the brain vulnerable to amyloid beta-protein neurotoxicity. **Nat Med**. v. 4, p. 827-831, 1998.

GOATE A. et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. **Nature**. v. 349, p.704-706, 1991.

HAROLD D. et.al. Genomewide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. **Nature Genetics**. v. 41, p.1088-1093, 2009.

HEYMAN A. et al. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD) Part XIV: demographic and clinical predictors of survival in patients with Alzheimer's disease. **Neurology**. v. 46, p.656-660, 1996.

HOOLI B.V. et al. Role of common and rare APP DNA sequence variants in Alzheimer disease. **Neurology**. v. 78, p.1250-1257, 2012.

JANUS C.; WESTAWAY D. Transgenic mouse models of Alzheimer's disease. **Physiol Behav**. v. 73, p. 873-876, 2001.

JAYADEY S. et al. Alzheimer's disease phenotypes and genotypes associated with mutations in presenilin 2. **Brain**. v. 133, p.1143-1154, 2010.

LARSON E.B. et al. Survival after Initial Diagnosis of Alzheimer Disease. **Ann Intern Med**. v. 140, p.501-509, 2004.

LETENNEUR L. et al. Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. **Neurol Neurosurg Psychiatry**. v. 66, p. 177-183, 1999.

LEVY-LAHAD E. et al. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. **Science**. v. 269, p.973-977, 1995.

LINDEBOOM J.; WEINSTEIN H. Neuropsychology of cognitive ageing, minimal cognitive impairment, Alzheimer's disease, and vascular cognitive impairment. **Eur J Pharmacol**. v. 490, p. 83-86, 2004.

LUZARDO A. R.; GORINI M. I. P. C.; DA SILVA A. P. S. S. Característica de idosos com Doença de Alzheimer e seus cuidadores: uma série de casos em um serviço de neurogeriatria. **Texto Contexto Enferm**. v. 15, p. 587-594, 2006.

NÄSLUND J. et al. Correlation between elevated levels of amyloid beta-peptide in the brain and cognitive decline. **JAMA**. v. 283, p. 22-29, 2000.

PATTERSON C. et al. Diagnosis and treatment of dementia: risk assessment and primary prevention of Alzheimer's disease. **Canadian Medical Association Journal**. v. 178, p. 548-556, 2008.



PRILLER C. et al. Synapse formation and function is modulated by the amyloid precursor protein. **The Journal of Neuroscience**. v. 26, p. 7212-7221, 2006.

QUERFURTH H. W.; LAFERLA F. M. Alzheimer's disease. **New England Journal of Medicine**. v. 362, p. 329-344, 2010.

REIMAN E. M. et al. Fibrillar amyloid- β burden in cognitively normal people at 3 levels of genetic risk for Alzheimer's disease. **Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America**. v. 106, p. 6820-6825, 2009.

RIDGE P. G.; EBBERT M. T. W.; KAUWE J. S. K. Genetics of Alzheimer's Disease. **BioMed Research International**. v. 2013, 13 p. 2013.

SCHELLENBERG G.D. et al. Genetic linkage evidence for familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14. **Science**. v. 258, p. 668-671, 1992.

SHERRINGTON R. et al. Alzheimer's disease associated with mutations in presenilin 2 is rare and variably penetrant. **Human Molecular Genetics**. v. 5, p. 985-988, 1996.

SCHRIVERS M. C. et al. Plasma clusterin and the risk of Alzheimer's disease. **Journal of the American Medical Association**. v. 305, p. 1322-1326, 2011.

SHERRINGTON R. et al. Clone of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. **Nature**. v. 375, p. 754-740, 1995.

SLEEGERS K. et al. APP duplication is sufficient cause early onset Alzheimer's dementia with cerebral amyloid angiopathy. **Brain**. v. 129, p. 2977-2983, 2006.

SMITH M.A.C. Doença de Alzheimer. **Rev. Bras. Psiquiatr**. v. 21, 5p, 1999.

STEINER H. et al. PEN-2 is an integral component of the γ -secretase complex required for coordinated expression of presenilin and nicastrin. **The Journal of Biological Chemistry**. v. 277, p. 39062-39065, 2002.

WALDEMAR G., DUBOIS B., EMRE M., GEORGES J., MCKEITH I.G., ROSSOR M., SCHELTENS P., TARISKA P., WINBLAD B. and EUROPEAN FEDERATION OF NEUROLOGICAL SOCIETIES. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. **Eur J Neurol**. v. 14, p. e1-26, 2007.

WU F.; YAO P.J. Clathrin-mediated endocytosis and Alzheimer's disease: an update. **Ageing Research Reviews**. v. 8, p. 147-149, 2009.

YOUNG-PEARSE T. L. et al. A critical function for β -amyloid precursor protein in neuronal migration revealed by in utero RNA interference. **The Journal of Neuroscience**. v. 27, p. 14459-14469, 2007.



ZHAO Q.; TANG X. C. Effects of huperzine A on an acetylcholinesterase isoforms in vitro: comparison with tacrine, donepezil, rivastigmine and physostigmine. **Eur J Pharmacol.** v. 455, p. 101-107, 2002.

