

## **DOENÇA DE ALZHEIMER: HIPÓTESES E PERSPECTIVAS**

*Vinicius Rodrigues Mendonça- Acadêmico pela UniRedentor <sup>1</sup>*

*Lavinia Lages Almeida- Acadêmica pela UniRedentor <sup>2</sup>*

*Thayene Oliveira Pinto- Acadêmica pela UniRedentor <sup>3</sup>*

*Daniel do Valle Rocha- Acadêmico pela UniRedentor <sup>4</sup>*

*Ludmilla Carvalho Rangel Resgala- Doutora em Biotecnologia pela RENORBIO/  
UFES<sup>5</sup>*

*vini.r.mende@gmail.com*

### **RESUMO**

A Doença de Alzheimer (DA) ou Demência é uma patologia neurodegenerativa caracterizada pela perda progressiva das funções cognitivas acarretando a perda da memória, está relacionada principalmente com a idade dos indivíduos afetando em média idosos acima dos 65 anos. Diferentes hipóteses foram estudadas e estão em constantes avanços até os dias atuais. O referido artigo tem como objetivo apresentar uma revisão teórico-científica sobre o Mal de Alzheimer correlacionando-a a influência gênica na sua manifestação e em seu tratamento, que hoje é considerada fator de grande importância na etiopatogenia da DA. Baseando-se em diferentes artigos de caráter original e de revisão. Foi concluído a partir do estudo, que a DA, mesmo com hipóteses que resultaram algum efeito, sua etiologia ainda é de certo modo desconhecida e a percepção dos sintomas no início de seu desenvolvimento pode surtir efeitos positivos e ainda melhorar a qualidade de vida do indivíduo com a doença.

**Palavras-chave:** Alzheimer; Genética; Hipóteses; Perspectivas.

### **INTRODUÇÃO**

---

Caracterizada como uma doença neurodegenerativa que acarreta na perda progressiva das funções cognitivas ocorrendo à perda da memória do indivíduo, a Doença de Alzheimer (DA), é a principal patologia neurodegenerativas relacionada à memória.

O primeiro aspecto na área clínica desta patologia é designado pela perda gradual da memória recente dos indivíduos, enquanto as lembranças retroativas são preservadas até um estágio mais avançado da DA. Além disso, o indivíduo manifesta dificuldades de foco e concentração, bem como ausência de clareza verbal e prejuízos de outras funções cognitivas que se deterioram à medida que a patologia evolui, como as habilidades visuo-espaciais e dificuldades motoras, como o manuseio de objetos e ferramentas (LINDEBOOM, 2004).

Em meio a isto, o presente artigo, tem como objetivo apresentar diferentes hipóteses relacionadas à Doença de Alzheimer de causa genética.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

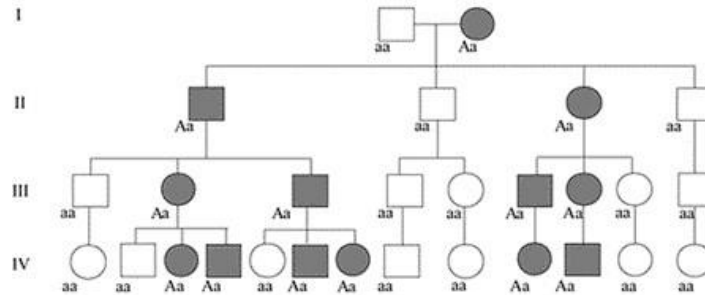
O presente estudo caracteriza-se como uma revisão bibliográfica que utilizou-se do método de revisão sistêmica das obras literárias sobre a Doença de Alzheimer e suas perspectivas e hipóteses na área genética. Para a elaboração e validação dos argumentos que foram empregados, foram utilizadas fontes qualitativas como forma de análise em bases de dados online. Foram utilizados diferentes artigos de caráter original e de revisão publicados entre os anos de 1997 a 2019.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A genética é um dos fatores determinantes na doença de Alzheimer. Além disso, é importante salientar que os agentes etiológicos podem atuar por dano direto no material genético, o que leva a uma mutação somática nos tecidos. Aproximadamente 1/3 dos casos de doença de Alzheimer apresenta familiaridade e se comporta conforme um padrão de herança monogênica autossômica e dominante. Na maioria dos casos, são de

acometimento precoce, e os pacientes afetados por essa doença possuem 50% de chance de ter filhos também afetados pela patologia (SERENIKI & VITAL; 2008).

Figura 1- Heredograma representativo de herança autossômica dominante. Os afetados, na maioria dos casos, são heterozigotos (Aa) em relação ao gene dominante. Já os indivíduos normais são homozigotos recessivo (aa).



Fonte: Smith (1999).

Ademais, sabe-se que existem diferenças na doença de Alzheimer de início precoce e de início tardio. A DA de início precoce está relacionada principalmente a mutações. Dessa forma, mutações são variações moleculares da sequência de nucleotídeos da molécula de DNA de um gene, que pode apresentar ou não uma consequência na proteína codificada por este. Além disso, para que seja denominada “mutação”, essa modificação deve ser rara na população, na maioria dos casos, tratar-se de uma alteração com um efeito grave ou de início precoce para o indivíduo. Por outro lado, o termo “polimorfismo” refere-se a uma variação que seja mais frequente do que 1% na população (LUCATELLI *et al*, 2009).

A doença de Alzheimer de início precoce deve-se ao acúmulo de eventos genéticos e ambientais, as mutações. Cada um desses eventos cumulativos contribui para estabelecimento da doença com diferentes graus de severidade. Sabe-se que as mutações nos genes codificadores para a APP (proteína b-amiloide), apoE (Apolipoproteína E), PSEN1 (presenilina-1) e PSEN2 (presenilina-2) estão associados a essa patologia. Esses genes localizam-se em diferentes cromossomos e alguns deles participam de uma via neuropatogênica comum, que desencadeia a doença. Esses quatro genes são, até o momento, os mais importantes e mais consistentes marcadores moleculares para a DA. Em contrapartida, as alterações nos mesmos não são suficientes para explicar todos os

casos da doença em questão (FRIDMAN, 2004) e, por isso, a DA é ainda considerada uma doença multifatorial.

### **Gene da proteína precursora amiloide (APP)**

O processamento dessa proteína pode resultar em fragmentos de Ab de 42 aminoácidos. O acúmulo do fragmento de 42, que é neurotóxico, resulta na formação de fibras amilóides, e das placas senis. Confere que alguns estudos explicam que uma redução na atividade dos fragmentos desta proteína APP, em conjunto acúmulo de Ab, podem ter um papel significativo na associação da disfunção cognitiva que está associada à DA, em especial nos estágios precoces da doença (ALMEIDA, 1997).

A partir disso, fica claro que fragmentos de APP podem exercer uma poderosa regulação em funções neuronais básicas. Com isso, esses fragmentos devem estar relacionados à regulação de comportamentos como memória aprendizado. Além disso, fragmentos intracelulares de APP ligam-se a fatores de transcrição e assim influenciam na transcrição. (FRIDMAN, 2004).

### **Gene da apolipoproteína E (APOE)**

As variações de combinações de alelos e2, e3 e e4 estão representados em grande quantidade nos indivíduos com DA e4, em comparação com a população saudável. Verifica-se que a herança de um ou dois desses alelos e4 pode elevar até cinco vezes a probabilidade de desenvolvimento da patologia. Mas, deve-se lembrar de que a variação do e4 do gene apoE é um fator que propicia um risco e não uma causa determinante de DA. Desse modo, existem indivíduos que apresentam o e24 e não desenvolvem a DA, sendo considerado um alelo neuroprotetor. (FRIDMAN, 2004).

### **Genes das presenilinas 1 e 2 (PSEN 1 e PSEN 2)**

A L424R no éxon 12 reduz muito a idade de início da doença, que chegou a ser de 39 anos em um paciente estudado (KOWALSKA et al, 2003). Entre todas as mutações, a L166P foi relacionada com menor idade de início da patologia, em um paciente de 15 anos, que apresentava os primeiros quadros. Outrossim, outras variantes, como A246E, M139V, E280A e E280G, foram estudadas em populações diversas, tendo como

preferência associação entre elas e a patologia. Entre os polimorfismos, somente um (c-48t) foi associado a DA de início precoce. 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 $\beta$ , por intermédio do aumento de depósito da proteína nas placas amiloides. Com isso, estão associadas com DA de início precoce. (LUCATELLI et al, 2009).

### **Gene da proteína Tau (MAPT)**

Os agregados neurofibrilares são formados a partir da proteína tau, que, ao estar anormalmente fosforilada, é menos capaz de provocar a morte neuronal (ALMEIDA, 1997). A maioria dos casos envolvendo o gene MAPT da proteína pode estar relacionada com outras demências além da DA. A mutação R406W causa um quadro clínico bem parecido ao ser visualizado na doença de Alzheimer, já que aumenta essa fosforilação da tau. Ao analisar a mutação R406W em ratos transgênicos, alguns trabalhos puderam detectar a mutação em pacientes que obtiveram um avanço rápido do quadro clínico, nos quais foram visualizados emaranhados neurofibrilares no cérebro após a morte do mesmo. (SAITO et al, 2002).

Sob outra perspectiva, nos casos em que a Doença de Alzheimer de início precoce apresentar etiologia ocasionada por vários fatores, a aplicação futura desse conhecimento residirá mais na possibilidade da detecção de um perfil genético que apresente um risco, porém não em um diagnóstico genético precoce, já que para doenças multifatoriais não são apenas os fatores genéticos que podem ter influência. Assim, para que no futuro seja possível fornecer uma estimativa de sucesso ao paciente, um longo estudo ainda deve ser trabalhado. 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. Ademais, cada perfil genético interage com fatores do ambiente de forma demasiadamente desconhecida (LUCATELLI *et al*, 2009).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Infere-se, portanto, que esse trabalho possibilita aprofundar em determinadas questões acerca da doença de Alzheimer, contribuindo para a ciência genética brasileira. Portanto, é perceptível a importância desse estudo e o acompanhamento do paciente desde os primeiros sintomas para o avanço no cuidado dos que sofrem com essa patologia. Dessa forma, a partir da análise da influência genética, pode-se compreender a regulação e o avanço da doença de Alzheimer, ligados aos genes apresentados.

## **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.

DELANOGARE, Eslen et al. Hipótese amiloide e o tratamento da doença de Alzheimer: revisão dos estudos clínicos realizados. 2019.

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

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, J.F., BARROS, A.C., MALUF, S.W., ANDRADE, F.M., Influência genética sobre a Doença de Alzheimer de início precoce. Rev. Psiq. Clín. 2009, v.36, n.1, p.25-30.

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.

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.

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.