

CAPÍTULO 3

O FATOR GENÉTICO COMO AGENTE DETERMINANTE PARA O DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Data de aceite: 02/05/2023

Leonardo Altoé Miranda Lemos

Instituição: Centro Universitário Campo Real (Campus Guarapuava)
Guarapuava - Paraná
<http://lattes.cnpq.br/1711112786058055>

Gennifer Fornari

Instituição: Centro Universitário Campo Real (Campus Guarapuava)
Guarapuava - Paraná
<http://lattes.cnpq.br/2631651939484041>

Gonzalo Ogliari Dal Forno

Instituição: Centro Universitário Campo Real (Campus Guarapuava)
Guarapuava - Paraná
<http://lattes.cnpq.br/3898209777764384>

RESUMO: A doença de Alzheimer é uma enfermidade neurodegenerativa que acomete as sinapses, causando perda de memória. Este artigo visa apresentar, por meio da revisão integrativa, os fatores genéticos que desencadeiam esse colapso memorial. O objetivo desse estudo foi determinar patogenias relacionadas à etiologia genética que pudessem abordar motivos para esse declínio cognitivo. Para essa revisão foram utilizadas buscas em: Medline, PubMed, SciELO e Google

Acadêmico; tendo, como parâmetro de pesquisa, artigos que fossem relevantes ao assunto abordado. Os resultados obtidos tem o propósito de determinar diversas patogenias referentes à etiologia gênica relativas à alteração na memória para essa enfermidade, concluindo ser uma adversidade ainda em fase de compreensão pela Ciência.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Alzheimer; Peptídeo beta-Amiloide; Proteínas tau; Lóbulo Temporal; Proteólise.

1 | INTRODUÇÃO

Com o advento da doença de Alzheimer (DA) por Alois Alzheimer, em 1906, houve a necessidade de suscitar pesquisas para uma melhor compreensão sobre essa enfermidade que é a principal causa de acometimento de demência no mundo, afetando cerca de 60-70% das pessoas com demência (LENG, F.; EDISON, P., 2021), sendo, devido à isso, um destaque para a realização de múltiplos ensaios clínicos sobre a sua patogenia.

A doença de Alzheimer é uma enfermidade neurodegenerativa

caracterizada por apresentar, progressivamente, colapsos/perdas sinápticas nas regiões responsáveis, principalmente, pela memória do tipo espacial. Isso ocorre devido ao fato de que as áreas encefálicas em que estão localizadas essas memórias no Lóbulo Temporal, como é o caso do Córtex Entorrinal e do Hipocampo, apresentam uma desregulação proteica em suas sinapses, o que, conseqüentemente, compromete, tanto a sua função de armazenamento, quanto a comunicação sináptica com as outras estruturas encefálicas também responsáveis pelas memórias, findando o enfermo ao esquecimento (STONE et al., 2011).

Nesse contexto, a DA possui tratamentos medicamentosos para lidar somente com as situações psicológicas de agitação, delírio e depressão, não havendo como reverter as memórias comprometidas pela enfermidade. Tal situação tende a ser irreversível em consequência do fato de que esse armazenamento memorial decorre da progressiva atrofia das atividades sinápticas das áreas encefálicas temporais, podendo resultar na perda da conexão sináptica com as demais áreas, contribuindo, desse modo, para com a importância de entender a influência do Fator Genético para os desenvolvimentos patogênico e etiológico da DA, a fim de seja possível buscar futuras terapias.

Nesse sentido, cabe ressaltar que essa alteração sináptica contribuinte para a deformação da memória, decorre de uma desregulação proteica advinda de mutações nos seguintes genes: gene APP localizado no cromossomo 21; gene PSEN1 situado no cromossomo 14, gene PSEN2 posicionado no cromossomo 1 e genes APOE's encontrados no cromossomo 19 (WARING, S. C.; ROSENBERG, R. N., 2008). Essas mutações contribuem para ocasionar diversos eventos metabólicos diferentes, destacando-se a proteólise da proteína Precursora de Amiloide, acarretando, conseqüentemente, na formação de seu peptídeo, o Beta Amiloide (HARDY, J.; ALLSOP, D., 1991) e na hiperfosforilação da proteína responsável pela estabilidade dos microtúbulos nervosos, a proteína TAU (ASHRAFIAN, H.; ZADEH, E. H.; KHAN, R. H., 2021).

Logo, a fim de abordar as diversas etiologias e patogenias presentes na DA, o Fator Genético se evidencia por determinar uma alarmante variedade de genes que podem contribuir para vir a desenvolver a doença, dificultando em um possível tratamento futuro, devido à sua alta tendência genética mutante em múltiplos genes, agravando, desse modo, na propensão de uma etiologia gênica definitiva.

2 | DESENVOLVIMENTO

O presente artigo trata-se de uma abordagem integrativa de diversos outros projetos científicos que contribuíram para o enriquecimento da neurociência. Para a realização deste trabalho foram selecionados, por meio das plataformas científicas de pesquisa: Medline, PubMed, SciELO, Google Acadêmico e revistas/sites de abordagem científica; diversos outros artigos, destacando-se os de idioma inglês e português, a fim de promover

um melhor embasamento sobre o tema abordado. Foram seletos artigos relacionados as seguintes Palavras-chave: Doença de Alzheimer, Peptídeo beta-Amiloide, Proteínas tau, Lóbulo Temporal e Proteólise. Os artigos obtidos tiveram, como critério de seleção, dados relativos ao tema: “O Fator Genético como agente determinante para o desenvolvimento da doença de Alzheimer”, sendo descartados os que não tiveram conformidade com o tema apresentado. Não houve nenhuma restrição em relação à data em que o determinado artigo foi publicado, sendo, dessa forma, selecionados artigos que fossem relevantes ao assunto de diversas épocas.

Nesse contexto, há o conhecimento de três principais fatores que podem estar relacionados com a capacidade de afetar as memórias na DA, sendo eles: o Fator Genético, o Fator da Idade e os Fatores de Risco, restringindo, para este artigo, apenas o Fator Genético, o qual é a causa responsável do risco de desenvolver a enfermidade em 70% dos casos (VILATELA, M. E. A; LÓPEZ, M.; YESCAS, P., 2012).

Dessa maneira, o Fator Genético pode ser considerado um agente determinante para a alteração da memória devido ao fato da DA expressar uma alta probabilidade de hereditariedade gênica. Isso ocorre pelo fato de ser uma hereditariedade autossômica dominante em genes mutantes que contribuem para a promoção da desregulação proteica, destacando-se os genes: APP, PSEN1, PSEN2 e APOE s.

Nesse sentido, o gene APP é responsável, por meio de sua expressão gênica, por determinar a síntese da proteína Precursora de Amiloide, a qual, durante a sua proteólise, resulta na geração de um peptídeo denominado Beta Amiloide, o qual, pelos fatos de ser neurotóxico e composto por porções de fibras proteicas, pode se depositar em tecidos nervosos (TURNER, P. R.; O’CONNOR, K.; TATE, W. P. et al., 2003). Desse modo, a excessividade desses peptídeos podem ocasionar na formação das Placas de Amiloide (HARDY, J.; ALLSOP, D., 1991), as quais contribuem para o comprometimento das sinapses, podendo afetar as regiões encefálicas responsáveis pelo armazenamento das memórias, como o Hipocampo.

Outrossim, os genes PSEN1 e PSEN2 podem ser interpretados com a manifestação de proteínas membranosas integrais, presentes tanto no Complexo de Golgi quanto nos Retículos Endoplasmáticos dos neurônios, as Presenilinas 1 e 2. Devido à anomalia genética, as Presenilinas 1 e 2 não realizam as suas proteólises de maneira correta, desencadeando nos significativos acúmulos das Placas de Amiloide. Todavia, além de resultar na deposição dessas Placas, a mutação nos genes PSEN1 e PSEN2 induzem, indiretamente, devido ao próprio fato da deposição dessas Placas, na hiperfosforilação da proteína responsável por estabilizar os microtúbulos nervosos, a proteína TAU. Esse processo ocorre devido ao fato de que, pela ocasião do peptídeo Beta Amiloide ser formado no meio extracelular, ele desencadeia, dentro dos microtúbulos, uma resposta de sinalização de ativação das quinases, as quais, quando ativadas, transferem um grupo fosfato para a proteína TAU, fazendo com que ela, agora fosforilada, deixe os microtúbulos (ASHRAFIAN, H.; ZADEH,

E. H.; KHAN, R. H., 2021).

Dessa maneira, os genes APOE's associam-se à expressão da apolipoproteína E, a qual é responsável pela mobilização lipídica em áreas de comprometimento sináptico, ocorrendo, nessas regiões, a redistribuição de lipídios nas células de Schwann, contribuindo para a formação da Bainha de Mielina, promovendo a restauração dos neurônios danificados e, conseqüentemente, a reconexão da sinapse (LENG, F.; EDISON, P., 2021). Nesse sentido, esse gene apresenta três isoformas principais: APOE 2, APOE 3 e APOE4, restringindo para o artigo apenas a APOE 4, visto que a APOE 2 e a APOE 3 são fatores de proteção contra a DA, devido às suas maiores afinidades de remoção para com o peptídeo Beta Amiloide do espaço extracelular (TAI, L. M.; MEHRA, S.; SHETE, V. et al., 2014).

Desse modo, o gene APOE 4 apresenta, em um indivíduo homocigoto para seu alelo, um aumento de 12 a 15 vezes do risco de desenvolver a DA de início tardio (CORDER et al., 1993). Isso ocorre pelo fato de que o gene APOE 4 tende a ligar-se com maiores intensidade e rapidez aos peptídeos Beta Amiloide quando em comparação ao APOE 3, devido à uma maior conformação do APOE 4 com a associação lipídica das ligações do Beta Amiloide (LADU et al., 1995), findando em uma remodelação/regeneração sináptica menos eficiente em portadores do alelo APOE 4.

3 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Logo, concluo que os mecanismos de fatores genéticos apresentados nesse artigo, o APP, o PSEN1, o PSEN2 e o APOE 4, podem, devido às suas mutações gênicas autossômicas dominantes, de fato, serem agentes determinantes para com o desenvolvimento da doença de Alzheimer, pois eles tendem a contribuir em conformidade à desestruturação sináptica das memórias do enfermo com DA por meio, tanto da desregulação proteica da proteína TAU, quanto da formação das Placas de Amiloide resultantes da excessividade dos peptídeos Beta Amiloide, findando, desse modo, na funcionalidade integrativa do Lóbulo Temporal.

REFERÊNCIAS

ASHRAFIAN, Hossein; ZADEH, Elaheh Hadi; KHAN, Rizwan Hasan. Review on Alzheimer's disease: inhibition of amyloid beta and tau tangle formation. **International journal of biological macromolecules**, v. 167, p. 382-394, 2021.

CORDER, Elizabeth H.; Saunders, A. M.; Strittmatter, W. J. et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. **Science**, v. 261, n. 5123, p. 921-923, 1993.

HARDY, John; Allsop, David. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 12, p. 383-388, 1991.

LADU, Mary J.; Pederson, Terry M.; Frail, Donald E. et al. Purification of Apolipoprotein E Attenuates Isoform-specific Binding to β -Amyloid. **Journal of Biological Chemistry**, v. 270, n. 16, p. 9039-9042, 1995.

LANE, Roger M.; FARLOW, Martin R. Lipid homeostasis and apolipoprotein E in the development and progression of Alzheimer's disease. **Journal of Lipid Research**, v. 46, n. 5, p. 829-1078, 2005.

LENG, Fangda; EDISON, Paul. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here?. **Nature Reviews Neurology**, v. 17, n. 3, p. 157-172, 2021.

STONE, Scelling S. D.; Teixeira, Cátia M.; DeVito, Loren M. et al. Stimulation of entorhinal cortex promotes adult neurogenesis and facilitates spatial memory. **Journal of Neuroscience**, v. 31, n. 38, p. 13469-13484, 2011.

TAI, Leon M.; MEHRA, Shipra; SHETE, Varsha et al. Soluble apoE/A β complex: mechanism and therapeutic target for *APOE4*-induced AD risk. **Molecular Neurodegeneration**, v. 9, n. 2, 2014.

TURNER, Paul R.; O'CONNOR, Kate; TATE, Warren P. 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.

VILATELA, María Elisa Alonso; LÓPEZ-LÓPEZ, Marisol; YESCAS-GÓMEZ, Petra. Genetics of Alzheimer's Disease. **Archives of Medical Research**, v. 43, n. 8, p. 622-631, 2012.

WARING, Stephen C.; ROSENBERG, Roger N. Genome-wide association studies in Alzheimer disease. **Archives of neurology**, v. 65, n. 3, p. 329-334, 2008.