



## POLIMORFISMO GENÉTICO DOS GENES APP, APOE E PSEN1 E SUA RELAÇÃO COM O ALZHEIMER

Mônica Nayara Batista Barbosa<sup>1</sup>; Layslla Caroline Araujo Almeida<sup>1</sup>; Natália Feitosa Laurentino<sup>1</sup>;  
Valeska Silva Lucena<sup>2</sup>.

*Faculdade Maurício de Nassau(FMN) Email: na\_yara\_paz@hotmail.com*

### INTRODUÇÃO

O aumento da expectativa de vida da população traz consigo, inúmeras preocupações com a saúde pública, uma vez que, se observa aumento de doenças genéticas ocasionadas por mutações gênicas e que até o momento apresentam-se como incuráveis. A doença de Alzheimer (AD) é uma doença neurodegenerativa que tem como principal sintoma: demência, ou perda de funções cognitivas (memória, orientação, atenção e linguagem), causada pela morte de células cerebrais esta doença pode se apresentar de forma precoce (*Early Onset Alzheimer's Disease – EOAD*), atingindo indivíduos com menos de 65 anos de idade ou surgir de forma tardia (*Late Onset Alzheimer's Disease – LOAD*), que acomete indivíduos acima de 65 anos de idade. Estima que aproximadamente 13% da população com mais de 65 anos de idade e 45% das pessoas com mais de 85 anos sejam afetadas pela doença no mundo e cerca de 1,2 milhões no Brasil, porém grande parte destas sem diagnóstico. (BESSA, 2014)

A doença de Alzheimer tem causas multifatoriais muitas das quais, ainda são desconhecidas, e por isso, grandes esforços têm sido realizados visando desenvolver não só uma terapêutica efetiva, mas também um diagnóstico capaz de identificar a patologia antes do início dos danos neurológicos irreversíveis. Apesar de todos os estudos contribuírem para esclarecer os sistemas fisiopatológicos da AD os tratamentos disponíveis utilizam drogas de efeito apenas colaborativo, como aumentando a disponibilidade de acetilcolina para as sinapses, através da inibição de suas principais enzimas catalíticas acetil e a butirilcolinesterase, portanto novas pesquisas procuram por medicamentos que retardem ou que cheguem a inibir a progressão da doença (PINTO et al.; 2015).



Neste sentido, técnicas de biologia molecular têm contribuído na identificação de polimorfismos, de genes envolvidos nos sistemas de neurotransmissores visando compreender os mecanismos moleculares que podem auxiliar no seu diagnóstico precoce. Neste cenário, mutações encontradas no DNA têm sido amplamente estudadas, para identificação de variações visando elucidar aspectos genéticos relacionados a esta neuropatologia. Os genes da proteína precursora do amiloide Beta A4 (APP), da apolipoproteína E (APO E) e presenilina 1 (PSEN1) presentes nos cromossomos 21, 19 e 14 respectivamente são conhecidos como fortemente associados a esta doença. (SOUZA; 2013). Assim o objetivo deste estudo foi conhecer técnicas moleculares que vem auxiliando na identificação de polimorfismos nos genes **APP, APO E e PSEN 1** visando a aplicação destes possíveis marcadores na prática clínica do diagnóstico precoce da doença de Alzheimer.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de um estudo retrospectivo qualitativo além na análise in silico de polimorfismos de genes associados à doença de Alzheimer. Utilizaram-se como descritores: demência, polimorfismo genético, peptídeos Beta-amilóides, apolipoproteína, presenilina 1 e biomarcadores. Foram incluídos artigos em português e inglês publicados no NCBI (*National Center for Biotechnology Information*), Scirus (*ScienceDirect*) e Scielo (*Scientific electronic library online*) do ano de 1990 a 2017.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A doença de Alzheimer está frequentemente associada ao avanço da idade que ao longo do tempo acarreta um intenso agravamento provocando alteração como a diminuição da quantidade de neurônios (células nervosas) e das sinapses (ligações entre elas, juntamente com a diminuição do volume encefálico) e com isso, a uma alteração perceptível na memória, atenção e orientação do afetado. Ainda não se tem conhecimento da causa específica, a confirmação do seu diagnóstico só



pode ser dada após observação das lesões cranianas do tecido cerebral que comumente ocorre após o óbito do paciente. A identificação de polimorfismo nos genes APP, APO e PSEN 1 foi estudado visando a utilização de biomarcadores potencialmente úteis no diagnóstico precoce desta doença (FREITAS; 2015).

O acúmulo de APP pode ser iniciado tanto pela produção excessiva deste peptídeo, como também por defeitos em mecanismos fisiológicos de limpeza (*clearance*) ou drenagem destes peptídeos do cérebro (FREITAS; 2015). Este acúmulo forma placas amiloides que ocasionam lesões nas sinapses causando a degeneração e demência, Através dos estudos foi possível identificar que este gene pode se apresentar em formas variadas geradas por *splicing* alternativo sendo a forma APP695 a variante predominante nos tecidos neuronais. (YOSHIOKA et al; 1991.)

A APO E é um local que serve de reconhecimento para receptores envolvidos na remoção de lipoproteínas de baixa densidade que são comumente produzidas durante lesões no cérebro (BLUM et al., 2016). Porém polimorfismos nos alelos do APOE são os principais determinantes genéticos da doença de Alzheimer. As formas alélicas mais comuns são  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  e  $\epsilon 4$ , os indivíduos portadores do alelo  $\epsilon 4$  tem risco aumentado de desenvolver a AD, enquanto o alelo  $\epsilon 3$  é o mais comum e os indivíduos que possuem o  $\epsilon 2$  tem um menor risco de desenvolver a doença (CHEN LIU et al., 2013).

O gene PSEN1 codifica a presenilina- 1 que forma o componente catalítico da gama secretase responsável pela clivagem proteolítica da proteína precursora amilóide (APP). Lucatelli et al (2008) verificaram que mutações no gene das presenilinas 1 e 2 causam 30% a 70% dos casos de DAIP (A doença de Alzheimer de início precoce) e que neste gene há 30 mutações de troca de aminoácidos e três inserções/deleções. (FRIDMAN et al, 2004)

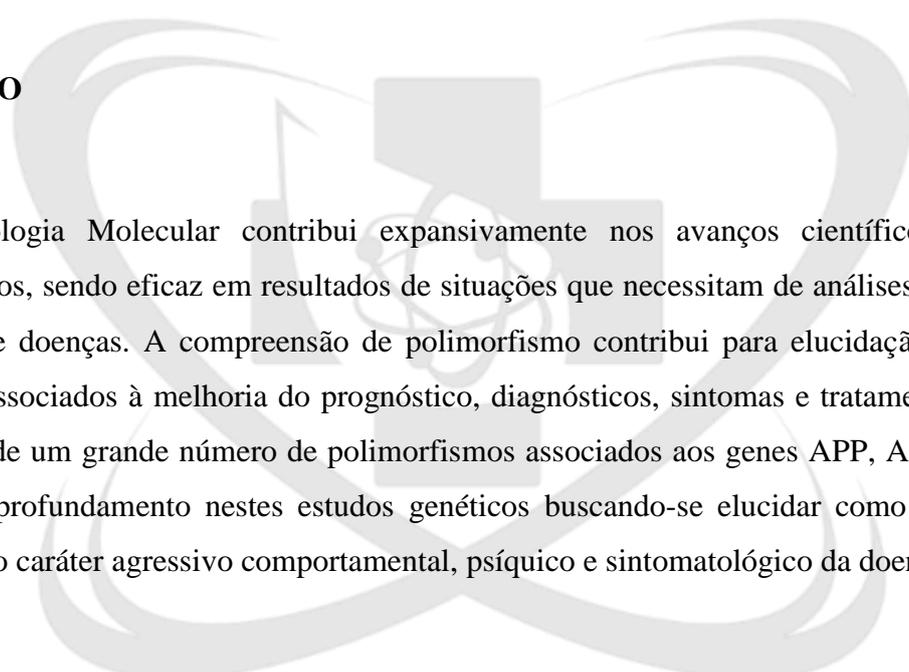
A análise dos genes APP, APO E e PSEN1 possibilitou a identificação de 17. 691 polimorfismos SNPs (*Single-nucleotide polymorphism*), 656 variações no número de cópias, 1. 331 deleções e 1 microsatélite disponível no gene APP desta, 46 tem significado clínico patogênico, porém ainda não existe informações sobre a frequência destes alelos em população brasileiras. O gene APOE apresenta 385 SNPs, 25 variações no número de cópias, 24 deleções e 17 inserções, com 28 patogênicas. Enquanto o PSEN 1 tem 5.086 SNPs, 85 variações no número de cópias, 341 deleções e 252 inserções e 41 destas tem relação patogênica. (LUCATELLI et al; 2008)



A identificação de polimorfismo por PCR (reação de polimerase em cadeia) bem como por sequenciamento tem contribuído na elucidação de polimorfismos associados à AD. Algumas destas alterações têm sido relatada em diversos estudos, porém ainda se faz necessário o aprofundamento das mutações associadas a doença visando desenvolver métodos laboratoriais que permitam o diagnóstico precoce, bem como novos estudos sobre a relação destas variantes no metabolismo e resposta a fármacos visando a descoberta de novos alvos terapêuticos e a melhoria na qualidade de vida destes pacientes. (SOUZA; 2013)

## **CONCLUSÃO**

A Biologia Molecular contribui expansivamente nos avanços científicos passados e contemporâneos, sendo eficaz em resultados de situações que necessitam de análises genéticas e no diagnóstico de doenças. A compreensão de polimorfismo contribui para elucidação dos aspectos moleculares associados à melhoria do prognóstico, diagnósticos, sintomas e tratamentos. Devido a identificação de um grande número de polimorfismos associados aos genes APP, APOE e PSEN 1 sugere-se o aprofundamento nestes estudos genéticos buscando-se elucidar como tais alterações influenciam no caráter agressivo comportamental, psíquico e sintomatológico da doença.





## BIBLIOGRAFIA

ABRAZ (Associação Brasileira de Alzheimer) disponível em: <http://www.abraz.org.br/>. Acesso 13/05/2017.

Blum, CB Tipo III hiperlipoproteinemia: **Prog. Cardiovasc. Dis.** v. 59: 2016.

Chen Liu, C.; Kanekiyo, T.; Xu, H.; Bu, G Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms, and therapy. **Nature Reviews Neurology.** V: 2: 2013.

FREITAS, a. r. - **Biomarcadores: a importância do diagnóstico precoce na doença de Alzheimer.** 2015. 75 f. **Monografia** (Psicologia). Universidade Católica de Brasília, Brasília, 2015.

Lucatelli. F. J; Barros C. A; Maluf. W. S & Andrade M. F.; **Revisão da Literatura: Influência genética sobre a doença de Alzheimer de início precoce** Genetic influence on early onset Alzheimer's disease (22 jul 2008)

Pinto, R. S. et al., Doença de Alzheimer: Abordagem farmacoterapêutica Boletim Informativo Geum, v. 6, n. 1, 2015.

Sheila P. Gregório; Emmanuel Dias Neto; Élide P. Benquique Ojopi **Alterações genéticas na doença de Alzheimer Cintia Fridman.** Laboratório de Neurociências (lim-27), Instituto de Psiquiatria, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo 2004

Souza. R. B. M, **Análise genética de novos potenciais polimorfismos de risco em Transtornos do Humor e utilização de abordagens computacionais em busca de genes candidatos a Doença de Alzheimer;** (2013) Monografia. Universidade federal de Pernambuco centro de ciências biológicas programa de pós-graduação em ciências biológicas- monografia;

Yoshioka, K. et al. THE 717Val+Ile substitution in amyloid precursor protein Is associated with familial Alzheimer's disease regardless of ethnic groups. **Biochemical and biophysical research communications** v: 178, n: 3, 1991.