

Doença de Alzheimer de início precoce (DAIP): características neuropatológicas e variantes genéticas associadas

Ribeiro, Helem F.; dos Santos, Jéssica Scarlet F.; de Souza, Julyanne N.

Doença de Alzheimer de início precoce (DAIP): características neuropatológicas e variantes genéticas associadas

Revista de Neuro-Psiquiatria, vol. 84, núm. 2, 2021

Universidad Peruana Cayetano Heredia, Perú

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=372068140006>

DOI: <https://doi.org/10.20453/rnp.v84i2.3998>



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

Doença de Alzheimer de início precoce (DAIP): características neuropatológicas e variantes genéticas associadas

Early-onset Alzheimer's Disease (EOAD): neuropathological characteristics and associated genetic variants

Helem F. Ribeiro ^a
Universidade da Amazônia, Brasil
profahfribeiro@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.20453/rnp.v8i2.3998>
Redalyc: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=372068140006>

Jéssica Scarlet F. dos Santos ^b
Universidade da Amazônia, Brasil

Julyanne N. de Souza ^{bb}
Universidade da Amazônia, Brasil

Recepción: 04 Diciembre 2020

Aprobación: 15 Abril 2021

RESUMO:

A doença neurodegenerativa mais comum no mundo é a doença de Alzheimer (DA), e 10% dos casos apresentam sintomas antes dos 65 anos, quase todos com associação genética, com hereditariedade autossômica dominante e penetrância entre 92 a 100% dos portadores. Na presente revisão, realizamos uma busca sobre as variantes genéticas associadas à doença de Alzheimer de início precoce (DAIP), enfatizando as características associadas mais importantes e as principais mutações já descritas. Os genes mais comumente relacionados com o surgimento da DAIP são *APP*, *PSEN1*, *PSEN2* e *MAPT*, e mutações nestes afetam o metabolismo e a estrutura destas proteínas, resultando em acúmulos de peptídeo Aβ que causam inflamação e toxicidade no cérebro, levando à ativação da micróglia e promovendo a liberação de fatores neurotóxicos e pró-inflamatórios que aceleram a neurodegeneração. O gene *PSEN1* é responsável por 70% das mutações conhecidas da DAIP, sendo a L166P associada à idade de ocorrência da doença abaixo dos 30 anos. Mutações em *APP* levam à agregação da proteína em placas neurodegenerativas. Todas as mutações descritas para *MAPT* estão associadas a um aumento dos emaranhados neurofibrilares. O polimorfismo E4 da Apolipoproteína E (*APOE*) influencia o aumento no risco de DAIP elevando as chances em três vezes para portadores heterozigotos e entre oito a dez vezes para os homozigotos. Apenas 5% das mutações associadas à DAIP são conhecidas, e novos estudos apresentam outros genes candidatos, bem como a importância de alterações epigenéticas na gênese desta doença.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Alzheimer de Início Precoce, Peptídeos beta-Amiloide, Presenilina, Apolipoproteína E4, Proteína Tau, Mutação.

ABSTRACT:

The most common neurodegenerative disease in the world is Alzheimer's Disease (AD). Ten percent of Alzheimer patients experience symptoms before the age of 65, and almost all of them present genetic features of autosomal dominant inheritance nature, and penetrance of 92 to 100%. In the present review, we searched for genetic variants associated with early onset Alzheimer's disease (EOAD), emphasizing the most important characteristics and the main mutations. The genes most commonly related to the onset of EOAD are *APP*, *PSEN1*, *PSEN2* and *MAPT*, whose mutations affect the metabolism and structure of these proteins. This process results in accumulations of Aβ peptide that leads to activation of the microglia and release of neurotoxic and

NOTAS DE AUTOR

^a Biomédica, Doutorado em Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal do Pará

^b Biomédica, Universidade da Amazônia

^{bb} Biomédica, Universidade da Amazônia

Autor para correspondência: Helem Ferreira Ribeiro. Endereço: Avenida Alcindo Cacela, nº 855, bairro Umarizal, CEP 66.065-267, Belém, Pará, Brasil. Email: profahfribeiro@gmail.com. Telefone: 55 91 98809-9102.

pro-inflammatory factors that accelerate neurodegeneration. The PSEN1 gene is responsible for 70% of the known mutations in EOAD, while L166P is associated with below 30 years as the starting age of occurrence. APP mutations lead to protein aggregation in neurodegenerative plaques. All of the mutations described for MAPT are associated with an increase in neurofibrillary tangles. The E4 polymorphism of Apolipoprotein E (APOE) influences an increased risk of EOAD increasing up to three times the chances for heterozygous, and between eight and ten times for homozygotes carriers. Only 5% of the mutations associated with EOAD are known; new studies will show other candidate genes, as well as the importance of epigenetic factors changes in the etio-pathogenesis of this disease.

KEYWORDS: Early-onset Alzheimer's Disease, Amyloid beta-Peptides, Presenilin, Apolipoprotein E4, Tau protein, Mutation.

INTRODUÇÃO

O Sistema Nervoso Central (SNC) possui características ímpares para sua proteção imunológica, possuindo verdadeiras barreiras que limitam a entrada de grandes moléculas e outras células circulantes. Dessa maneira, quando ocorre uma inflamação no SNC, a resposta inflamatória é diferente da realizada pelos outros órgãos, resultando em degeneração e morte das células nervosas, causando as doenças neurodegenerativas (DNDGs), entre elas a Doença de Alzheimer (DA) (1). A DNDG mais prevalente na população adulta é a Doença de Alzheimer, responsável por 60 a 76 % dos casos desta classe de doenças (2,3).

De acordo com a Associação Brasileira de Alzheimer (ABRAZ), há também outros fatores importantes para o surgimento da DA como a herança genética, hipertensão, diabetes, obesidade, tabagismo, sedentarismo e também indivíduos com complexa atividade intelectual e alta escolaridade têm tendência a desenvolver os sintomas da DA em um estágio mais avançado de atrofia cerebral, uma vez que é preciso grande perda de neurônios para os sintomas começarem a aparecer. Por isso, a estimulação cognitiva para retardar o aparecimento da doença é importante (4).

A DA deriva da morte de neurônios causada pela resposta inflamatória excessiva do SNC promovida pela micróglia e neutrófilos, que liberam substâncias como as citocinas, que estimulam o astrócito-neurônio mais próximo a produzir maiores quantidades de um peptídeo chamado β -amilóide 42 ($A\beta_{42}$) aumentando sua dispersão e produção em várias partes do encéfalo (5), tais como neocórtex, hipocampo, área entorrinal, amígdala, tálamo anterior, núcleo basal e núcleos monoaminérgicos do tronco cerebral (*locus ceruleus*) (6).

Há duas apresentações clínicas principais para a DA, sendo a de início tardio a forma mais comum, e corresponde a maioria dos casos, iniciando a partir dos 65 anos. Cerca de 10 % dos casos de DA acomete pessoas com idade igual ou inferior a 65 anos, geralmente atingindo sucessivas gerações de uma família (7). A DAIP é praticamente toda determinada por fatores genéticos, 35 a 60% dos pacientes têm ao menos um familiar de primeiro grau afetado e dentre este grupo 10 a 15% apresentam hereditariedade autossômica dominante. Apesar disso, a maioria dos casos de DAIP permanecem sem explicação de sua base genética (2).

Nesta revisão, investigamos na literatura as características neuropatológicas e focamos nas principais variantes genéticas já estudadas associadas à DAIP nos genes *APP*, *PSEN1*, *PSEN2* e *MAPT*. Buscamos correlacionar mutações nestes genes e seus efeitos nos pacientes afetados. Citamos também a influência do polimorfismo E4 da APOE no desenvolvimento dessa doença. Além disso, comentamos sobre os estudos de mutações causadoras de DAIP em famílias latinas e apontamos novos genes associados ao Alzheimer precoce.

METODOLOGIA

Para desenvolver o presente estudo, optou-se por realizar uma revisão sistemática de literatura com aspecto descritivo. As publicações utilizadas para compor este artigo foram obtidas em bases de dados como Google Acadêmico, Scielo, PubMed, e estão nos idiomas Português, Espanhol e Inglês. É mais comum encontrar estudos sobre ao Alzheimer tardio, por isso, para explorar a DAIP e suas variantes genéticas foi necessário expandir o período de pesquisa, reunindo publicações entre os anos de 2010 até 2020.

Foram analisados ao todo 65 artigos. Sendo que 9 deles foram excluídos por não relatarem mutações relacionadas ao desenvolvimento da DAIP, 4 foram excluídos porque apenas citavam a DAIP como uma segunda forma de Alzheimer e não retratavam as características neuropatológicas da doença e 5 foram excluídos porque relacionavam mutações com Alzheimer esporádico e Demência Fronto-temporal.

Assim, foram utilizados 47 artigos que englobavam os assuntos necessários para alcançar o objetivo deste estudo: as características neuropatológicas, o histórico da doença e as variantes genéticas que ocorrem nos genes relacionados a DAIP. Para a busca utilizamos os seguintes descritores: Doença de Alzheimer de Início Precoce; Peptídeos beta-Amiloide; Presenilina; Apolipoproteína E4; Proteína Tau; Mutação.

As mutações mais frequentemente relatadas nos artigos utilizados foram organizadas em uma tabela para melhor visualização de suas características e efeitos. O acervo de mutações do Alzforum (8) foi utilizado para verificar os estudos relacionados a cada mutação, bem como para analisar suas definições e a localização das mutações. Por fim, o estudo seguiu relatando os principais genes e alterações relacionadas à DAIP, o Alzheimer precoce na América Latina e novos genes que podem explicar o surgimento de tal doença.

Como limitações do estudo podemos citar a dificuldade em encontrar estudos que relatem a DAIP em famílias latinas e de encontrar mutações que ocorram em outros genes além da Presenilina 1 que sejam causadores de DAIP em famílias latinas, pois as variantes encontradas estão relacionadas com Demência Fronto-temporal e Alzheimer esporádico.

Histórico e características neuropatológicas da Doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer foi descrita pelo neuropatologista alemão Alois Alzheimer que, em seus estudos, avaliou e percebeu características peculiares nos tecidos cerebrais dos indivíduos. O médico observou modificações na citoarquitetura desses tecidos e correlacionou-as com alterações de personalidade apresentadas pelos pacientes (9). Foi no 37º Encontro de Psiquiatras do Sudeste da Alemanha, em novembro de 1906, que a Doença de Alzheimer ficou conhecida na comunidade científica (10).

Auguste Deter (1850-1906) tem sua importância na história da DA por ter sido a primeira paciente a apresentar os sintomas dessa patologia ainda aos 40 anos, e foi diagnosticada com demência aos 51. Os sintomas incluíam perda de memória, comportamento agitado, agressivo e paranoico, confusão e comprometimento da linguagem. Na necrópsia, Alzheimer observou a formação das placas amilóides extracelulares e de emaranhados neurofibrilares (NFTs- *Neurofibrillary tangles*) intracelulares (11). Isto indica, inclusive, que o primeiro caso relatado de Alzheimer era de DAIP.

Segundo investigações, Auguste Deter era portadora de uma mutação no gene *PSEN1*. Tanto DAIP quanto DAIT tem como consequência a formação de placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares. Entretanto, os pacientes afetados pela DAIP possuem cargas muito maiores de proteína Tau nas regiões parietais e pré-prematuras e, em menor grau, no córtex frontal do que os pacientes com DAIT. Portadores de DAIP têm taxas de atrofia mais rápidas no precuneus bilateral e nos lobos temporais parietais e superiores, independentemente de modificações na substância branca ou do status da DAIP. Indivíduos com DA precoce têm também maiores chances de poupar o hipocampo, principalmente quando as variantes não causam amnésia, e podem ter maior comprometimento do neocórtex correspondente (12).

A histopatologia da doença de Alzheimer apresenta formação de placas amiloides, também denominadas senis ou neuríticas (3,7), corpúsculos de Hirano, degeneração granulovacuolar (9), emaranhados neurofibrilares intracelulares e perda neuronal e do neurópilo (13), além de uma grande perda sináptica e de densidade de neurônios (3), que acabam por causar intenso e progressivo déficit cognitivo, comportamental e neuropsiquiátrico, caracterizando os sinais e sintomas da DA. (2).

As placas senis originam-se principalmente a partir da micróglia e de astrócitos, e podem estar distribuídas em todo o córtex cerebral (14). Seu principal constituinte é o peptídeo β -amilóide ($A\beta$), cuja acumulação

pode ocorrer nas paredes dos vasos sanguíneos cerebrais corticais, das pequenas artérias e arteríolas, das leptomeninges, e dentro da massa cinzenta do córtex (9).

Essas acumulações em pequenas quantidades não entopem a lâmina vascular, nem interferem na função dos vasos. Entretanto, se o grau de envolvimento vascular for grande os vasos podem se romper instantaneamente provocando hemorragias (9). Por isso, a agregação e oligomerização cerebral de A β depende de dois parâmetros importantes: a concentração local e o tempo (15).

Os Corpúsculos de Hirano foram identificados pelo médico neuropatologista Asao Hirano (1926- 2019) e consistem em fibras paralelas que se entrelaçam em um padrão cruzado muito regular semelhante a um tecido tweed de roupa. As degenerações granulovacuolares foram descritas primeiramente em 1911, e referem-se a um conjunto de pequenos vacúolos intraneurais com grânulos basofílicos (9).

Concentrações tóxicas de A β causam alterações na proteína Tau (16). A hiperfosforilação da Tau por ação de proteínas quinases e sistema fosfatase provocam mudanças estruturais e conformacionais na Tau. Como consequência disso ocorre a formação de NFTs, principalmente no hipocampo, córtex entorrinal e amígdala, causando a neurodegeneração (14). Aproximadamente 10% dos indivíduos acima de 65 anos e 40% dos octogenários são acometidos pela DA. Alguns fatores ambientais e comportamentais também estão associados a uma maior chance de desenvolvimento desta doença, tais como hipertensão, tabagismo, histórico de diabetes, obesidade, dislipidemias (3).

Diversas hipóteses tentam explicar a origem da DA, como a Hipótese Inflamatória, Hipótese Tau, Hipótese Colinérgica (5). A Hipótese da Disfunção Glutamatérgica ou Excitotóxica, Hipótese Oligomérica, Hipótese Metálica e Hipótese da Diabetes Tipo 3 também já foram estudadas (1). Contudo, a mais aceita é a Hipótese Amilóide que considera o acúmulo excessivo de proteínas A β como lesão primordial para o desenvolvimento da DA (3,17).

A Doença de Alzheimer de início precoce e seus aspectos genéticos

A DAIP apresenta um curso clínico inicial atípico, com um aspecto clínico muito mais agressivo (11). Afeta mais áreas de função executiva, função visual-espacial e de habilidades motoras e menor comprometimento da memória. Entretanto mostra uma maior densidade de placas amilóides e um padrão de distribuição mais difuso do que na DAIT. (17). A DA precoce tem uma hereditariedade que varia de 92 a 100%. De 35 a 60% dos pacientes com Alzheimer Precoce têm pelo menos 1 familiar de primeiro grau afetado (2). A maioria das variantes genéticas associadas com a DAIP têm transmissão autossômica dominante (figura 1) (18).

As mutações monogênicas com padrão autossômico dominante da DAIP prejudicam a codificação e a função correta de diferentes proteínas, entre elas a Proteína Precursora Amilóide (*APP*), os genes da Presenilina (*PSEN1* e *PSEN2*) (7), a Proteína Tau (6), além de polimorfismos do alelo E4 da Apolipoproteína E (*APOE*) (6,19,20).

Mutações nos genes *APP*, *PSEN1* e *PSEN2* levam à clivagem anormal e/ou agregação da Proteína Precursora Amilóide, resultando na forma mais típica de amnésia, entretanto os pacientes podem demonstrar outras características distintas como mioclonia precoce, paraparesia espástica, convulsões, efeito pseudobulbar, angiopatia amilóide mais extensa e morfologia e distribuição atípicas das placas amilóides (12).

A DAIP representa um total de 10% entre todos os pacientes portadores da doença de Alzheimer. No entanto, apenas 5% destes apresentam alguma mutação associada à esta doença, indicando que muitos dos casos genéticos permanecem inexplicados (2). Desta forma, são importantes estudos contínuos que busquem não apenas variações monogênicas, mas também polimorfismos de nucleotídeos únicos (*single nucleotide polymorphisms* – SNPs) e estudos de associação em todo o genoma (*genome-wide association studies* – GWAS).

Os principais genes associados são *APP*, *PSEN1*, *PSEN2*, *MAPT* e o polimorfismo E4 da *APOE* (Tabela Nº 1) (8). Tais genes sofrem mutações missenses que acabam por alterar suas funções, sítios de clivagem e

expressões, causando principalmente o aumento de agregados de $A\beta$ na parede externa dos neurônios e a formação de emaranhados neurofibrilares (NFTs) de uma maneira precoce, antes dos 65 anos, caracterizando a Doença de Alzheimer de Início Precoce. Além das mutações dominantes, outras mutações recessivas, mutações que segregam em homozigose, transversões, inserções, deleções e polimorfismos já foram relatados.

Principais genes relacionados à daip

Apolipoproteína E (APOE)

A associação entre a *APOE* (HGNC: 613) e a DA foi relatada pela primeira vez em 1992, quando essa lipoproteína foi localizada nas placas senis (21). A *APOE* é formada por 317 aminoácidos, sintetizada pelo fígado que produz a maior parte da *APOE* plasmática (19), principalmente através dos astrócitos, sendo, portanto, constituinte de algumas lipoproteínas plasmáticas de alta densidade (HDL) e suas funções consistem em realizar reparos de danos excessivos aos neurônios e garantir a homeostase lipídica (6).

Tabela 1. Resumo das mutações mais frequentemente citadas nos estudos utilizados nesta pesquisa que estão relacionadas a Doença de Alzheimer de Início Precoce (DAIP) e seus efeitos

GENES	MUTAÇÕES	ÉXON	EFEITO	REFERÊNCIAS
				Campion, <i>et al.</i> , 2019
				Dai, <i>et al.</i> , 2018
<i>APOE</i>	Polimorfismo		Fator de risco para o Alzheimer	Huynh, <i>et al.</i> , 2017
Apolipoproteína E		-	Precoce, aumentando em 3x as chances de desenvolvimento da doença em portadores heterozigotos e entre 8 a 10x em homozigotos.	An, <i>et al.</i> , 2016
OMIM: 107741	Alélo E4			3
				Karch, <i>et al.</i> , 2014
				Prado & Cardoso, 2013
				Cruts, <i>et al.</i> , 2012
	V 717I	17	Aumento da concentração de	
	I716V	17	A β	Dai, <i>et al.</i> , 2018
<i>APP</i>				Ghani, <i>et al.</i> , 2018
Proteína	E693G	17		Muratore, <i>et al.</i> , 2014
Precursora	D694N	17		
Amilóide	KM670/671NL	16		
OMIM: 104760				
	A673T	16	Proteção contra o Alzheimer	Jonsson, <i>et al.</i> , 2012
	E318G	9	Predisposição para desenvolver Alzheimer aumentando o risco em 10x	Dai, <i>et al.</i> , 2018
<i>PSEN1</i>				Ortiz, <i>et al.</i> , 2015
Presenilina 1/ S182/ AD3/ PS1				Karch, <i>et al.</i> , 2014
OMIM: 104311				
	L166P	6	Níveis muito altos de A β e o início dos sintomas pode ser na adolescência	Sassi, <i>et al.</i> , 2014
				Gómez, <i>et al.</i> , 2016
	N141I	5	Aumento da produção de A β	Dai, <i>et al.</i> , 2018
<i>PSEN2</i>				Muchnik, <i>et al.</i> , 2015
Presenilina 2/ STM-2/ AD4/PS2				
OMIM: 600759				Dai, <i>et al.</i> , 2018
	M239V	7	Aumenta a atividade apoptótica acelerando a neurodegeneração e aumento da quantidade de A β	Ortiz, <i>et al.</i> , 2015
<i>MAPT</i> / Proteína Tau	R406W	10	Hiperfosforilação da Tau e formação de emaranhados neurofibrilares	Ikeuchi, <i>et al.</i> , 2011
OMIM: 157140				Iqbal, <i>et al.</i> , 2010

Artigos utilizados nesta revisão e base dados do Alzforum (8).

O gene codificador dessa proteína está localizado no cromossomo 19 q13.2 (6) e é constituído por quatro éxons, distribuídos ao longo de 6740 nucleotídeos, sendo transcrito em um RNAm com 1156 pares de base

(19). A *APOE* tem forte ligação tanto com o peptídeo A β quanto com a Proteína Tau, uma vez que há presença de *APOE* imunorreativa em neurônios com NFTs (21).

Inicialmente, a *APOE* estava associada somente à DA de ocorrência tardia. No entanto, diferentes estudos vêm demonstrando que o alelo E4 está também associado ao desenvolvimento da DAIP, uma vez que a presença desse alelo causa uma acumulação acelerada do peptídeo A β formando placas mais densas (3), especialmente em indivíduos com DAIP cujo padrão de herança não é autossômico dominante (22).

Existem três possíveis isoformas de *APOE* que irão se diferenciar a partir de dois resíduos de aminoácidos nas posições 112 e 158: APOE2, APOE3 e APOE4. A APOE4 influencia o aumento no risco de DA de início precoce e esporádica, elevando as chances em três vezes para portadores heterozigotos e entre oito a dez vezes para os homozigotos. Isto se dá porque o alelo E4 é capaz de se ligar mais rápido ao peptídeo A β , resultando em uma formação mais acelerada de NFTs (20).

A liberação de colesterol ocorre pela interação da *APOE* associada a uma partícula lipídica com a A β solúvel, onde ocorrerá endocitose por receptores e a digestão das lipoproteínas por enzimas lisossomais. Uma fração é degradada enquanto o restante continua junto com a A β , provocando a agregação das fibrilas amilóides que são lançadas para o meio extracelular novamente. A aceleração deste processo ocorre na presença do alelo E4 por ter maior afinidade com a proteína beta-amilóide (19).

É importante ressaltar que a simples presença do alelo E4 não é o bastante para causar DA, apenas aumenta o risco de desenvolver a doença, que somado com fatores ambientais podem ajudar no processo patológico (19). Assim, a homozigose para o alelo E4 da *APOE* é considerado um fator de risco importante para a DAIT (7), e um dos fatores de risco genético mais fortes para desenvolver DAIP (7,18). A frequência do alelo E4 em pacientes com DAIP é de 49,3%, e de 40,8% em indivíduos com DAIT (23).

Vários estudos mostraram diferenças nas estruturas do cérebro e no metabolismo entre os indivíduos que transportam o alelo E4, que demonstram perda acelerada da massa cinzenta com o avanço na idade, diminuição da conectividade nas redes sinápticas de modo padrão, aumento da atrofia do hipocampo e deposição de placas amiloides, diminuindo assim o metabolismo da glicose e aumentando o número de micro-hemorragias cerebrais, associados com níveis mais elevados de angiopatia amilóide cerebral. (20).

Dessa maneira, a *APOE* e seu alelo E4 tem relação direta com a DAIP, uma vez que os indivíduos com esse polimorfismo acabam tendo mais chances de desenvolver essa doença, sendo, portanto, um importante fator de risco. Além disso, a Apolipoproteína E tem uma ligação forte tanto com o peptídeo A β quanto com a Proteína Tau, fortalecendo o seu envolvimento com o aparecimento precoce de placas amilóides no cérebro e desenvolvimento da DAIP.

Proteína precursora amilóide (app) e a hipótese amiloide

A Proteína Precursora Amiloide foi descoberta em 1987 (24), é codificada pelo gene APP (HGNC: 620) localizado no braço longo do cromossomo 21, na banda 21q21.3, e contém 18 éxons (7), sendo que as mutações relacionadas ao Alzheimer ocorrem nos éxons 16 e 17 (23).

A proteína APP é encontrada naturalmente na membrana das células nervosas (3) como um receptor de superfície, sendo é responsável pelo crescimento neuronal, axonogênese, adesão neuronal, estando envolvida também com a mobilidade celular e a regulação transcricional (25). Além disso, a APP é essencial para processos fisiológicos como migração, diferenciação, plasticidade, sinaptogênese neuronal, e regula a netrina-1 mediada por crescimento de axônios comissurais (7).

A Hipótese Amilóide discorre que as alterações ocorridas na Proteína Precursora Amilóide e/ou na homeostase da A β conduzem à agregação desse peptídeo e à deposição deste em placas. A sequência destes eventos é suficiente para dar princípio a cascata de modificações patológicas e clínicas associadas à Doença de Alzheimer, inclusive a agregação da Proteína Tau hiperfosforilada em emaranhados NFTs (20).

A *APP* sofre diversas modificações pós-traducionais, dando origem a diferentes peptídeos que variam em tamanho de 639 a 770 aminoácidos. A via não amiloidegênica consiste no corte ao meio da *APP* pela enzima α -secretase o que configura o metabolismo normal dessa proteína (3).

A via de clivagem amiloidegênica refere-se a um corte anormal da *APP*, onde ela deixa de ser clivada ao meio e passa a ser clivada nas extremidades primeiramente pela enzima β -secretase e em seguida pela enzima γ -secretase, liberando em maior quantidade o peptídeo $A\beta$ composto por 42 aminoácidos ($A\beta_{42}$), que tem alta capacidade de se agregar e formar placas que se depositam na parede externa dos neurônios (figura 1). Outros peptídeos menores também são formados em menor quantidade, como o $A\beta_{40}$ (3; 26).

Os peptídeos mais longos possuem uma quantidade maior de aminoácidos hidrofóbicos, por isso, são mais propensos a formarem agregados, e se depositam na parte externa dos neurônios formando as placas amiloides, responsáveis pela reação inflamatória que causa a morte neuronal característica da DA (3).

A identificação da participação do gene *APP* com o desenvolvimento de DA surgiu a partir da descoberta que indivíduos com síndrome de Down apresentavam um risco maior de desenvolvimento de demência, causado por um acúmulo de placas amiloides nos neurônios (22). Estudos posteriores demonstraram que a DA só se desenvolve em indivíduos com Down se a trissomia não for parcial, pois a trissomia parcial não inclui o gene *APP* e, por isso, não causa DA (20).

As chamadas mutações de sentido trocado ("*missense mutations*") são as mais comuns na região codificante do gene *APP*. Tais mutações alteram o aminoácido a ser codificado e causam uma modificação no sítio de clivagem das secretases, liberando o peptídeo $A\beta$. Uma das mais comentadas e caracterizadas é a mutação V717I (p.Val717Ile) que ocorre no éxon 17 da *APP*, denominada "*London Mutation*", onde acontece a substituição da Valina (V) pela Isoleucina (I), a primeira relacionada com a DAIP e que causa um aumento na produção de $A\beta$ (7), além de alterar a expressão da Tau, elevando os níveis de Tau Total e de Tau fosforilada (27).

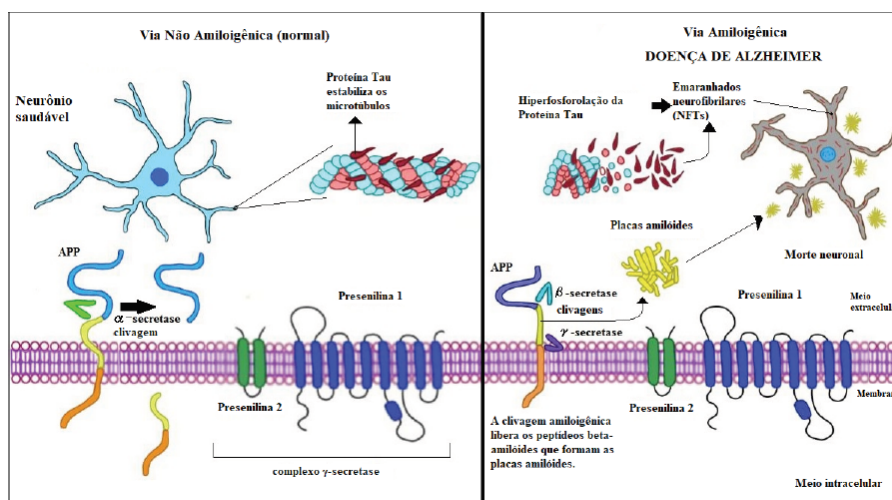


Figura 1. Mecanismo de surgimento da Doença de Alzheimer a partir da clivagem da *APP*

Autoria própria.

A maioria das mutações missenses altera a proteólise da *APP*. Há várias mutações que ocorrem na sequência da $A\beta$ próximas ao sítio de clivagem da α -secretase que causam um aumento na formação de agregados polimórficos do peptídeo $A\beta$, como a mutação Ártica E693G (p.Glu693Gly) e Iowa D694N (p.Asp694Asn). Ocorrem também mutações próximas ao sítio de clivagem γ -secretase que causam clivagem gama para aumentar relativamente a produção de peptídeo $A\beta_{42}$ para $A\beta_{40}$, como a London (V717I) e Flórida I716V (p.Ile716Val)(7).

Próximo ao sítio de clivagem β -secretase da *APP*, no éxon 16, ocorre a mutação missense dupla sueca KM670/671NL, p.[Lys670Asn; Met671Leu] (28). A consequência dessa mutação é o aumento

da concentração total do peptídeo $A\beta$ e, portanto, de $A\beta_{40}$ e $A\beta_{42}$, pois torna mais eficiente a clivagem da β -secretase. Nos portadores dessa mutação a média de idade de início dos sintomas e de morte é, respectivamente, 53,8 e 62,3 anos (29). Esse processo propicia a formação de placas amilóides nos neurônios.

A maioria das mutações no gene APP leva a alterações que geram a DAIP. No entanto, há uma mutação missense no códon 673 do éxon 16 desse gene responsável por realizar um efeito protetor contra o Alzheimer. A mutação A673T (p.Ala673Thr), inicialmente relacionada a população islandesa, caracterizada pela troca de Alanina (Ala) por Treonina (Thr), GCA para ACA, é adjacente ao sítio de clivagem da β -secretase e resulta em uma redução de 40% na formação de placas amiloides *in vitro*. A propriedade antiamiloidogênica é identificada no estado de heterozigose (30). A identificação desta mutação é importante, pois abre novos caminhos para a investigação de medicamentos que evitem o acúmulo excessivo de agregados amiloides intracelulares.

Os exemplos acima mencionados indicam que alterações no processamento da APP e o acúmulo de placas amiloides são eventos chave na patogênese da DAIP. No entanto, é preciso ainda levar em consideração a importância da regulação transcricional no processo de desenvolvimento desta doença, já que apenas 5% dos pacientes portadores de DAIP apresentam alguma mutação associada a ela, e que há evidências da importância de processos epigenéticos, tais como a regulação da estrutura da cromatina (31, 32) e a presença de RNAs regulatórios (33), na gênese da DA. Mutações recessivas, transversões, deleções, e mutações que segregam em homozigose também já foram relatadas (2,7).

O gene *APP* tem relação direta com o desenvolvimento da DAIP devido as diversas mutações missenses já descritas que alteram a codificação de aminoácidos e sítios de clivagem, fazendo com que ocorra o processamento amiloigênico que libera grande quantidade do peptídeo $A\beta$ cuja propriedade é a alta capacidade de se agregar formando placas amilóides que se depositam na parede externa dos neurônios, causando a neurodegeneração e consequentemente a DAIP.

Presenilina 1 e presenilina 2 (psen1 e psen2)

A Presenilina 1, também denominada PS1, S182 ou AD3 (6), é uma proteína transmembrana composta por 467 aminoácidos e codificada pelo gene *PSEN1* (HGNC: 9508) (7). A maior parte das mutações patogênicas descritas para a DAIP (215 até o momento) em 475 probandos ocorrem neste gene (2).

Existem mais de 20.531 polimorfismos descritos para este gene, incluindo mutações na região promotora (dbSNP) (disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?showRare=on&chooseRs=all&locusId=5663). O gene da Presenilina 1 está expresso em várias regiões do cérebro, músculo esquelético, coração, pâncreas, rins e placenta (6). O gene *PSEN1* está localizado no cromossomo 14q24.2, é composto por 12 éxons, contém 9 domínios transmembranares, e são nos domínios 2 e 4 que ocorrem as mutações relacionadas ao Alzheimer com idade de início mais precoce. A Presenilina 1 é uma das quatro proteínas do núcleo do complexo γ -secretase, que tem papel importante na geração de $A\beta$ e na plasticidade sináptica (7).

De 70 a 80% das mutações autossômicas dominantes causadoras de DAIP acontecem na *PSEN1*, e das 215 mutações descritas em famílias do mundo todo, 70% delas ocorrem nos éxons 5, 6, 7, e 8 desta proteína. A proteína PS1 desempenha papel importante na promoção e manutenção da memória e sobrevivência dos neurônios. A perda funcional de PSEN1 causa diminuição da memória e disfunção neuronal (7).

A identificação das mutações em *PSEN1* como responsáveis pelo surgimento da DAIP ocorreu em 1992 (7). A mutação missense E318G (p.Glu318Gly) no éxon 9, caracterizada pela mudança do Ácido Glutâmico para Glicina, foi encontrada e associada com um aumento de 10 vezes no risco de desenvolvimento de DAIP (20), por isso é uma predisposição para o surgimento do Alzheimer precoce e é uma mutação bastante comum, não só na população polonesa, mas em geral (6).

A mutação L166 da *PSEN1* consiste em um sítio bastante vulnerável para mutações, pois quatro já foram descritas e a mais agressiva é a L166P (p.Leu166Pro). Tal mutação, caracterizada pela troca de Leucina pela

Prolina no códon 166, causa os primeiros sintomas antes dos 30 anos, sendo responsável por aumentar significativamente a produção do peptídeo A β (34). Há estudos que relatam pacientes portadores desta mutação com início dos sintomas ainda na adolescência. Além de níveis muito altos de A β , essa mutação também altera o domínio intracelular e de sinalização de NOTCH (35).

Recentemente um estudo em famílias chinesas identificou uma mutação no códon 111 (p.Gly111Val) da *PSEN1* que causa a DAIP. O principal sintoma foi a perda de memória a curto prazo, e isto pode estar relacionado ao fato de que esta mutação está localizada no primeiro ciclo hidrofóbico da PS1, sendo que pesquisas anteriores já haviam relatado que mutações no primeiro ciclo da PS1 causam uma DA muito mais precoce. Outros sintomas como mioclonia, alteração de personalidade de sintomas e convulsões também foram relatados (36).

No estudo de Qiu *et al.* (36), a mutação p.Gly111Val causou um decréscimo dos níveis de A β_{40} e a proporção A β_{42} /A β_{40} aumentou aproximadamente 1,8 vezes quando comparado aos tipos selvagens de PS1, o que está de acordo com estudos anteriores de outras mutações na *PSEN1* como a p.Ala79Val, p.Asn135Tyr, p.Met139Val e p.Leu166Pro.

Todas as mutações na *PSEN1* relacionadas a DAIP são missenses, com exceção de uma, a deleção do éxon 9, que já foi relatada em famílias inglesas, australianas, japonesas e latinas, não causa mudança no local de processamento de leitura, eliminação e fragmentos correspondentes, e se mostrou relevante ao causar quadros clínicos semelhantes ao Alzheimer, inclusive paraparesia espástica nos pacientes afetados (6).

A Presenilina 2 é também uma proteína transmembrana, conhecida como PSEN2, STM2 ou AD4 (6), composta por 448 aminoácidos e codificada pelo gene PSEN2 (HGNC: 9509), localizado no cromossomo 1q42.13 (7). A Presenilina 2 é bem menos polimórfica que a 1, apresentando 39 mutações diferentes sendo muitas não patogênicas e 6.777 SNPs, sendo 490 em regiões codificantes (22). Além disso, o gene da PSEN2 tem de 67 a 80% de homologia com o gene da PSEN1 em algumas regiões (6).

A PSEN2 também faz parte do complexo γ -secretase desempenhando atividade catalítica no mesmo. A localização mais restrita do gene PSEN2 contribui para acumulação intracelular de β -amilóide e para uma associação ao desenvolvimento da DAIP. A Presenilina 2 está associada com neuroinflamação e neurodegeneração por aumentar a produção de citocinas induzidas pelo peptídeo β -amilóide em células da micróglia (7).

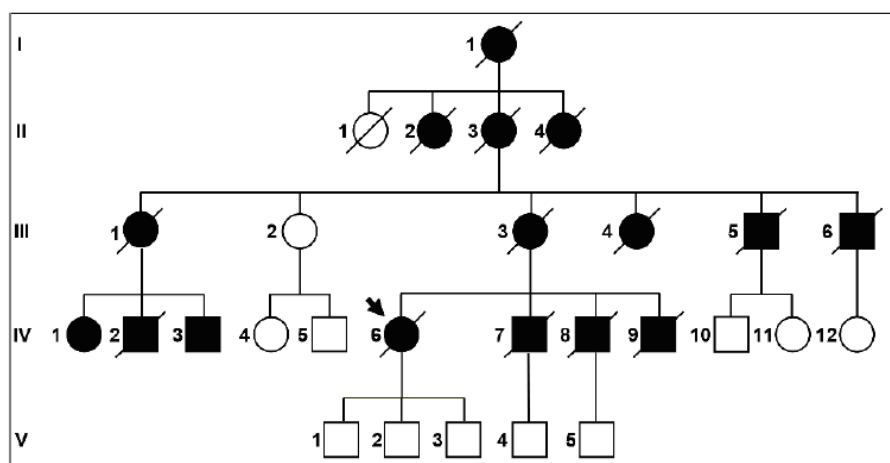


Figura 2. Heredograma de uma família argentina com a mutação N141L no gene *PSEN2*, mostrando o padrão de herança autossômico dominante da DAIP. O indivíduo IV-6 é o probando. Os indivíduos afetados estão preenchidos de preto adaptado de MUCHNIK, *et al.*, 2015.

A modulação de resposta imune mediada por lipossacarídeos é desempenhada potencialmente pela PSEN2, assim como a modulação do acoplamento do retículo endoplasmático e mitocôndria na presença de

mitofusina-2, que é essencial para a regulação de diversas condições fisiológicas e processos fisiopatológicos (7).

A mutação p.Asn141Ile (*Volga German*), onde ocorre troca de Asparagina por Isoleucina no códon 141 da Presenilina 2 (37), não modifica de forma significativa o metabolismo da PSEN2, mas é capaz de alterar o metabolismo da APP, estimulando-a a produzir mais peptídeos β -amilóide que se agregam e formam placas senis de maneira precoce no tecido cerebral, por isso sua associação com a DAIP (38). Os portadores dessa mutação apresentaram distúrbios amnésicos com evolução típica da DA, mas principalmente a apatia foi o principal sintoma psiquiátrico. Esta mutação é a mais comum dentre as mutações que ocorrem na *PSEN2* e já foi identificada em 12 famílias, a maioria delas dos EUA (figura 2) (37).

A mutação missense no códon 239 da *PSEN2* causando troca de Metionina por Valina (p.Met239Val), também está diretamente relacionada com o surgimento da DAIP, uma vez que causa um aumento na atividade apoptótica e conseqüentemente acelera o processo de neurodegeneração (6). Além disso, essa mutação causa um aumento na quantidade de peptídeo A β (7).

Em comparação às mutações que ocorrem na APP, aquelas que ocorrem na Presenilina 1 causam DAIP com sintomas iniciais de 8,4 anos mais cedo dentro de um intervalo que varia entre 42,9 e 51,3 anos dentre os portadores de mutações na APP, e 14,2 anos mais cedo do que em pacientes portadores de mutações na *PSEN2*, com média de 57,1 anos de idade (7).

As famílias afetadas pela DAIP com mutações no gene da *PSEN1* têm uma média de idade de início dos sintomas bem mais jovem, de 45 anos, em um intervalo de 29 a 62 anos, do que as famílias com mutações no gene *PSEN2*, pois apresentam uma média de idade de início dos sintomas de 52 anos, em um intervalo de 40 a 88 anos (6).

As presenilinas estão expressas tanto nos tecidos cerebrais, quanto nos do sistema nervoso periférico, estando relacionadas com o processo inflamatório da placa neurítica, também podendo interferir no processo de apoptose e na aceleração da neurodegeneração. Essas proteínas regulam o corte de outros receptores e transdutores de sinais, e participam ativamente do processo de formação de agregados do peptídeo A β (3), haja vista que as presenilinas são componentes críticas do complexo γ -secretase, estão presentes no retículo endoplasmático e complexo de Golgi, onde desenvolvem uma importante participação no processamento de proteínas (20).

Dentro da Doença de Alzheimer de Início Precoce as prevalências das mutações nos genes *APP*, *PSEN1* e *PSEN2*, podem ser descritas aproximadamente seguinte forma: *APP* 0,8%, *PSEN1* 1,1% e até 13% para variantes patogênicas do *PSEN2*, que podem se manifestar mesmo após os 65 anos. As mutações nesses três genes resultam na típica amnésia da DA, mas os pacientes também podem apresentar paraparesia espástica, convulsões, mioclonia precoce, disartria (fala arrastada), efeito pseudobulbar, angiopatia amilóide mais extensa e placa amilóide com morfologia e distribuição atípicas (12).

As Presenilinas 1 e 2 fazem parte do complexo γ -secretase, portanto, são essenciais no processo de clivagem da APP. Assim, as mais de duzentas mutações missenses já descritas para esses dois genes são capazes de alterar a clivagem de proteínas importantes do metabolismo celular e causar um aumento do peptídeo A β , que se agrega e forma placas neuríticas. Esses genes estão relacionados com a neuroinflamação e neurodegeneração antes dos 65 anos, por isso, tem relação íntima com o desenvolvimento da DAIP.

Gene MAPT e a proteína TAU

A Proteína Tau é uma fosfoproteína multifuncional, codificada pelo gene *MAPT* (HGNC: 6893) (Microtúbulo associado à proteína Tau) localizado no cromossomo 17, e sua principal função é formar e manter os fusos neurofibrilares, polimerizando as tubulinas. Quando fosforilada de maneira anormal a Tau fica menos capaz de polimerizar as tubulinas, ocorre a formação deovelos de Proteína Tau, que causam a

fragmentação de microtúbulos, prejudicando o transporte de moléculas e neurotransmissores, e a morte do neurônio, devido a destruição do citoesqueleto celular (3).

Os emaranhados neurofibrilares (NFTs) contêm proteínas tau hiperfosforiladas e são encontrados também em outras doenças neurológicas, sugerindo fortemente que estas alterações do citoesqueleto possam ser uma resposta secundária, embora de vital importância, a diversas lesões cerebrais (1).

A Tau se expressa no sistema nervoso central e periférico, rins, pulmões e testículos, e o seu nível é mais elevado nos axônios. Existem seis isoformas moleculares da proteína Tau, que se distinguem umas das outras pela presença de três a quatro repetições de 32 aminoácidos na região carboxi-terminal da proteína e pela ausência ou presença duas inserções de resíduos de 29 aminoácidos próximas da região amino-terminal (3).

É no hipocampo e nas regiões frontal e temporal que os fusos fibrilares são principalmente encontrados. O depósito intracelular da proteína Tau, ocasionando a desintegração dos microtúbulos, é a segunda evidência mais encontrada no desenvolvimento da doença de Alzheimer. (39).

Algumas mutações em *MAPT* associadas a DAIP já foram relatadas. Na mutação R406W ocorre a substituição da Arginina por Triptofano, acelerando a fosforilação da Tau, podendo causar um quadro clínico semelhante ao visualizado na Doença de Alzheimer, como alterações comportamentais e cognitivas acompanhadas de desordem motora. A mutação demonstra uma herança autossômica dominante e, portanto, tem associação com a DAIP (40).

As tauopatias são outras DNDGs causadas pela Tau anormal hiperfosforilada, tendo como destaque quatro mutações missense relacionadas com a proteína Tau. A mutação mais recorrente está localizada no éxon 10, R406W (p.Arg406Trp), e as demais são P301L (p.Pro301Leu), G272V (p.Gly272Val) e a V337M (p.Val337Met). Todas compartilham das mesmas desordens causadas, ou seja, a hiperfosforilação da proteína Tau e, ocasionalmente, os emaranhados neurofibrilares (NFTs), por isso tem influência no desenvolvimento da DAIP (41).

A grande quantidade de peptídeo A β no meio cerebral acaba se tornando tóxica e causa alterações na proteína Tau, que perde sua capacidade de manter os fusos neurofibrilares, resultando na fragmentação dos microtúbulos, formação dos NFTs e morte dos neurônios. Esses processos são causados por mutações missense de herança autossômica dominante, por isso, são importantes no desenvolvimento da DAIP.

Casos de DAIP na América Latina

Em uma família peruana, um indivíduo afetado com a mutação missense p.Leu153Val, causada pela transverso heterozigótica de C para G no nucleotídeo 457 do éxon 5 (c.475 C>G), que ocorre no domínio transmembranar 2 do gene presenilina 1, apresentou sintomas antes dos 35 anos, com perda de memória precoce, comprometimento cognitivo, disfunção executiva e desorientação espacial. Outros três irmãos com DAIP apresentaram a mesma mutação, e um outro irmão sem a mutação não apresentou a doença, demonstrando assim a segregação desta variante. De acordo com a análise da ancestralidade dessa mutação, sua origem pode ser ameríndia ou africana (42).

Apesar de já ter sido relatada em famílias inglesas e francesas, este estudo demonstrou pela primeira vez esta mutação em uma família peruana. O indivíduo probando era um homem de 39 anos que vinha apresentando há um ano perda de memória, diminuição da fluência do idioma, ansiedade e depressão. Sua irmã mais velha de 42 anos é totalmente dependente e está em uma cadeira de rodas após 5 anos de degradação cognitiva. Outros três irmãos paternos afetados tiveram início dos sintomas aos 37, 35 e 33 anos. O pai destes indivíduos teve início do declínio cognitivo aos 37 anos e morreu aos 42 anos por complicações respiratórias (42).

Na Colômbia, no estado de Antioquia, a variante p.Glu280Ala na *PSEN1* está presente em 25 famílias que totalizam cerca de 6000 indivíduos afetados com Alzheimer precoce. Tal variante possui herança autossômica dominante, com início do declínio cognitivo aos 44 anos em média. Uma outra numerosa família colombiana

deste mesmo estado apresenta a mutação p.Ile416Thr (c.1247T.C) no códon 416 da *PSEN1*, também de herança autossômica dominante (43).

No estudo de Itzcovich et al. (44) a mutação p.Thr119Ile (c.356C>T) autossômica dominante na *PSEN1* foi relatada em uma família argentina, sendo que os membros afetados apresentaram os primeiros sintomas de DAIP aos 56 anos em média. Ramos et al. (45) relatou ainda a mutação p.Met146Leu na presenilina 1 de indivíduos argentinos, com portadores tendo início dos sintomas em média aos 38 anos e apresentando perda de memória, agressividade, mioclonia, entre outros.

Uma pesquisa relatou que 4 gerações de uma família chilena apresentaram casos de DAIP, pois os afetados eram portadores da mutação p.Met146Ile na *PSEN1* e apresentaram os primeiros sintomas entre 38 e 42 anos. Em amostras de sujeitos colombianos foi encontrada a mutação I143T (p.Ile143Thr) e em 8 indivíduos a mutação P117A (p.Pro117Ala), ambas de herança autossômica dominante e ocorrem na *PSEN1* (45).

Em uma família colombiana, ao longo de 6 gerações, 281 membros eram portadores da variante p.Leu174Met na *PSEN1* e início dos sintomas aos 59 anos em média. Algumas famílias mexicanas com DAIP apresentaram a mutação p.Leu171Pro e 9 famílias de Jalisco, no México, apresentaram a variante p.Ala413Glu, ambas na *PSEN1* (45).

Todas as mutações encontradas em famílias latinas ocorrem na Presenilina 1. As demais mutações em famílias latinas encontradas em outros genes como *APP*, *MAPT*, *PRNP* e *PSEN2* estão relacionadas com casos de DA esporádica ou Demência Fronto-temporal. Isto está de acordo com a literatura, pois a maioria das mutações causadoras da DAIP ocorrem na *PSEN1*. Porém, reforça a necessidade de uma maior investigação nos outros genes para tentar descobrir novas mutações causadoras de DAIP.

Novos genes associados a DAIP

A maior parte da DAIP permanece geneticamente inexplicada, por isso, grandes estudos vêm sendo feitos, a fim de que se chegue a uma causa para o surgimento da maioria dos casos de tal doença. Com o avanço tecnológico, foi possível realizar o sequenciamento de genes em famílias afetadas por DAIP, e foram identificados novos genes candidatos a causadores dessa doença, sendo eles: *SORL1* (2,18), *TYROBP*, *NOTCH3* (7), *PLD3* (39) e *PRNP* (46).

Um estudo anterior realizado com portadores e não portadores do alelo E4 da APOE, encontrou variantes truncadoras de proteínas e variantes missenses significativamente prejudiciais nos genes *SORL1* e *TREM2* em, respectivamente, 6,10% e 3,64% dos pacientes com DAIP. (47).

O gene *SORL1* codifica a proteína chave SorLA que está relacionada com o processamento da *APP* e da secreção do peptídeo A β (18). No gene *SORL1*, a mutação G511R (p.Gly511Arg) de herança autossômica dominante em uma família, ocorre em um domínio desse gene. Essa mutação específica resultou em uma diminuição da capacidade desse domínio de se ligar com a beta-amiloide, causando uma acumulação desse peptídeo (2).

Campion et al. (18) acrescentam que é evidente que a maioria dos casos de portadores de variante de risco rara *SORL1* possuem histórico familiar compatível com DA, mas não necessariamente DAIP. Quando comparado aos três principais genes da DAIP, *APP*, *PSEN1* e *PSEN2*, a média de início dos sintomas em portadores de variantes raras de *SORL1* está nitidamente voltada para idades mais avançadas. Por isso a análise da segregação pode coincidir com casos de DAIT associados a outros determinismos.

Além disso, a proteína SorLA pode funcionar como uma protetora contra a AD, pois apesar de a perda de sua expressão resultar no aumento de níveis extracelulares de A β , a expressão em excesso dessa proteína, nas linhas celulares neuronais e não neuronais, inibe o processamento da *APP* e reduz a liberação de A β . Esta espécie de proteção pode ocorrer de três maneiras: SorLA pode atuar impedindo a clivagem das secretases alfa e beta; pode atrasar a saída de moléculas de *APP* do complexo de Golgi diminuindo o número de moléculas de

APP disponíveis para serem processadas pela via amiloigênica; e os alvos de SorLA podem produzir moléculas de A β para a degradação de lisossomos (18).

Tanto mutações missenses quanto as nonsense (sem sentido), que consistem nas mutações onde um códon é substituído por um *stop* códon fazendo com que a proteína produzida seja truncada (cortada) de maneira prematura, provocam a diminuição da função de SorLA levando ao aumento da produção de beta-amilóide. Assim, as mutações nonsense originam as variantes truncadoras de proteínas (PTVs), que apesar de raras, foram identificadas em 1,8 % dos casos controles, 3,6% de todos os casos de DA e 4,8% dos casos de DAIP, demonstrando que essas variantes podem estar associadas a uma proporção importante de indivíduos afetados. A identificação de variantes em pacientes pode dar informações significativas sobre a etiologia da doença, porém, são necessários mais estudos sobre a segregação (18).

O gene *TYROBP* pode estar envolvido com o volume de β -amilóide. A perda parcial da via de sinalização desse gene pode ser responsável pelos fenótipos neurológicos de declínio cognitivo, por isso, variantes neste gene podem contribuir com o risco de desenvolvimento da DAIP. Já o gene *NOTCH3* tem sido associado a arteriopatas e leucoencefalopatia (CADASIL), uma doença que se sobrepõe ao fenótipo da DAIP. A disfunção desse gene afeta outros genes importantes na patogênese da DA e na função das presenilinas (7).

A mutação M129V (p.Met129Val) no gene *PRNP* aumenta o risco de desenvolvimento da DAIP em caso de estado homozigótico (VV) e quando os pacientes já têm histórico familiar (2). Uma mulher de 38 anos foi diagnosticada com a mutação G127S (p.Gly127Ser) no gene *PRNP* e apresentou sintomas como mudanças comportamentais, alucinações, além de déficit de atenção, dificuldade de aprendizagem e epilepsia. (46).

Desta forma, ainda há muito a ser elucidado no que se refere às bases genéticas da DAIP, e avanços são esperados ao final de diferentes estudos avaliando os demais genes e SNPs.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir do desenvolvimento desta revisão foi possível estabelecer uma análise acerca da complexidade da Doença de Alzheimer, suas várias formas de manifestação e os principais genes e suas mutações envolvidos no surgimento da Doença de Alzheimer Precoce (DAIP). Mediante situações anormais, como inflamação e toxicidade por altas concentrações de substâncias no cérebro, o sistema nervoso central busca alternativas para manter a homeostase do organismo, ativando a micróglia que libera fatores neurotóxicos e pró-inflamatórios que acabam por acelerar a neurodegeneração, gerando Doenças Neurodegenerativas (DNDGs) como o Alzheimer, Parkinson e Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA).

Os principais genes relacionados a DAIP são *APP*, *PSEN1*, *PSEN2* e *MAPT*, que codificam as proteínas APP, Presenilina 1, Presenilina 2 e Tau, respectivamente. Além disso, há a Apolipoproteína E, uma proteína que regula o metabolismo das lipoproteínas, tem três isoformas e consiste em um polimorfismo importante, pois aponta um fator de risco para o surgimento do Alzheimer precoce.

A Proteína Precursora Amilóide é considerada um fator chave para estabelecer e manter a arquitetura neuronal, por isso, mutações relacionadas ao gene que codifica esta proteína são tão prejudiciais à sobrevivência dos neurônios, principalmente porque causam a clivagem amiloigênica dessa proteína, liberando os peptídeos A β que se agregam formando as placas neuríticas que se depositam na parede externa dos neurônios causando neurodegeneração e morte das células nervosas.

As Presenilinas 1 e 2 fazem parte do complexo γ -secretase, estão ligadas a clivagem da APP, têm papel importante no processo apoptótico, inflamatório e podem acelerar a neurodegeneração. A proteína Tau é responsável por formar e manter os fusos neurofibrilares, por isso, as mutações no gene *MAPT* tem relação direta com a morte dos neurônios que, ao serem destruídos, formam emaranhados neurofibrilares (NFTs) na região intracelular.

As mutações relacionadas aos genes codificadores da *APP*, *PSEN1* e *PSEN2* são capazes de explicar apenas de 5 a 10% da DAIP, o que corresponde a apenas 1% de todos os casos de Alzheimer. Os casos geneticamente

inexplicados de DAIP em famílias e pacientes vêm sendo investigados a fim de identificar novos genes e vias causais. Assim, vários grupos de pesquisa e organizações internacionais estão buscando entender melhor a sequência e os primeiros eventos, que levam ao ponto final da manifestação clínica da doença.

Os estudos sobre mutações causadoras de DAIP na América Latina demonstram que ainda é necessário ir mais a fundo em relação aos genes. Sabe-se que a maioria das variantes ocorrem na Presenilina 1, mas é necessário investigar mais outros genes como a *APP*, *PSEN2*, *MAPT*, a fim de descobrir mutações relacionadas ao surgimento de tal doença.

Novos genes também vêm sendo estudados e relacionados com o desenvolvimento da DAIP. Porém, as mutações que ocorrem nesses genes ainda não conseguem explicar totalmente o surgimento de tal doença, e alguns métodos diagnósticos são bastante caros. Portanto, uma melhor triagem dos genes, juntamente com novas tecnologias de sequenciamento genético e alternativas mais baratas de investigação poderão oferecer novas conclusões sobre a etiologia, influência genética e diagnóstico no surgimento da Doença de Alzheimer tanto de início tardio quanto de início precoce.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Falco A, Cukierman S, Hauser-Davis A, Rey A. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. *Química Nova*. 2016, 39(1): 63-80.
2. Cacace R, Sleegers K, Broeckhoven CV. Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2016, 12: 733-748.
3. Carvajal C. Biología molecular de la enfermedad de Alzheimer. *Medicina Legal de Costa Rica. Asociación Costarricense de Medicina Legal y Disciplinas Afines*. 2016;33(2).
4. Associação Brasileira de Alzheimer. Fatores de Risco. Brasília: Associação Brasileira de Alzheimer; 2019. (Acesso em: Janeiro 2021). Disponível em: <https://abraz.org.br/2020/sobre-alzheimer/fatores-de-risco-2/>
5. Kumar A, Singh A, Ekavali. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. *Pharmacological Reports*. 2015 abr;67(2):195–203.
6. Ortiz GG, Pacheco-Moisés FP, González-Renovato E, Figuera L, Macías-Islas MA., Mireles-Ramírez, et al. Genetic, biochemical and histopathological aspects of familial Alzheimer's disease. Em: *Alzheimer's Disease-Challenges for the Future*. IntechOpen; 2015. p.297-324.
7. Dai M-H, Zheng H, Zeng L-D, Zhang Y. The genes associated with early-onset Alzheimer's disease. *Oncotarget*. 2018; 9(19):15132–43.
8. ALZFORUM. Networking for a cure. ALZFORUM; 2020. (Acesso em: Janeiro 2021). Disponível em: <https://www.alzforum.org/mutations>
9. Perl DP. Neuropathology of Alzheimer's Disease. *Mt Sinai J Med*. 2010;77(1):32–42.
10. Pardi PC, Santos GAA, Silva Gois JC, Braz Jr RG, Olave E. Biomarcadores y Marcadores de Imagen de la Enfermedad de Alzheimer. *Int J Morphol*. 2017;35(3):864–9.
11. Mendez MF. Early-Onset Alzheimer Disease. *Neurologic Clinics*. 2017;35(2):263–81.
12. Mendez MF. Early-onset Alzheimer Disease and Its Variants. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2019;25(1):34–51.
13. Militão AO, Barros A. Doença de Alzheimer: Genética e Novos Avanços. *Temas em Saúde*. 2017; 17(1): 262-280.
14. Guzen FP, Cavalcanti JR. Influência das Proteínas Beta Amiloide e Tau na Doença de Alzheimer. *Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança*. 2012; 10(1): 58-61.
15. Morelli L. La contribución de la hipótesis amiloide a la comprensión de la enfermedad de Alzheimer: una visión crítica. *Química Viva*. 2016; 15(1): 7-12.
16. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *The Lancet*. 2011;377(9770):1019–31.

17. Tellechea P, Pujol N, Esteve-Belloch P, Echeveste B, García-Eulate MR, Arbizu J, et al. Enfermedad de Alzheimer de inicio precoz y de inicio tardío: ¿son la misma entidad? *Neurología*. 2018;33(4):244–5.
18. Champion D, Charbonnier C, Nicolas G. SORL1 genetic variants and Alzheimer disease risk: a literature review and meta-analysis of sequencing data. *Acta Neuropathol*. 2019;138(2):173–86.
19. Prado D, Cardoso IL. Apolipoproteína E e Doença de Alzheimer. *Rev Neurocienc*. 2013;21(1):118–25.
20. Karch CM, Cruchaga C, Goate AM. Alzheimer's Disease Genetics: From the Bench to the Clinic. *Neuron*. 2014;83(1):11–26.
21. Huynh T-PV, Davis AA, Ulrich JD, Holtzman DM. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: the influence of apolipoprotein E on amyloid- β and other amyloidogenic proteins. *J Lipid Res*. 2017;58(5):824–36.
22. Cruts M, Theuns J, Van Broeckhoven C. Locus-specific mutation databases for neurodegenerative brain diseases. *Hum Mutat*. 2012;33(9):1340–4.
23. An SS, Park SA, Bagyinszky E, Bae SO, Kim Y-J, Im JY, et al. A genetic screen of the mutations in the Korean patients with early-onset Alzheimer's disease. *CIA*. 2016; 11:1817–22.
24. van der Kant R, Goldstein LSB. Cellular functions of the amyloid precursor protein from development to dementia. *Developmental Cell*. 2015;32(4):502–15.
25. Ghani M, Reitz C, George-Hyslop PS, Rogaeva E. Genetic Complexity of Early-Onset Alzheimer's Disease. Em: Galimberti D, Elio Scarpini E, editors *Neurodegenerative Diseases*. Springer International Publishing; 2018. p. 29–50.
26. Rosa MDO, Machado FDS, Frusciante MR, Gutierrez LLP, Funchal C. Efeito Protetor do Resveratrol na Doença de Alzheimer. *RBM*. 2017; 20(1):174.
27. Muratore CR, Rice HC, Srikanth P, Callahan DG, Shin T, Benjamin LNP, et al. The familial Alzheimer's disease APPV717I mutation alters APP processing and Tau expression in iPSC-derived neurons. *Human Molecular Genetics*. 2014; 23(13):3523–36.
28. Chávez-Gutiérrez L, Szaruga M. Mechanisms of neurodegeneration — Insights from familial Alzheimer's disease. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2020;105:75–85.
29. Bi C, Bi S, Li B. Processing of Mutant β -Amyloid Precursor Protein and the Clinicopathological Features of Familial Alzheimer's Disease. *Aging and disease*. 2019;10(2):383.
30. Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, Snaedal J, Jonsson PV, Bjornsson S, et al. A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature*. 2012;488(7409):96–9.
31. Lardenoije R, Iatrou A, Kenis G, Kompotis K, Steinbusch HWM, Mastroeni D, et al. The epigenetics of aging and neurodegeneration. *Progress in Neurobiology*. 2015;131:21–64.
32. Lord J, Cruchaga C. The epigenetic landscape of Alzheimer's disease. *Nat Neurosci*. 2014;17(9):1138–40.
33. Millan MJ. Linking deregulation of non-coding RNA to the core pathophysiology of Alzheimer's disease: An integrative review. *Progress in Neurobiology*. 2017;156:1–68.
34. Sassi C, Guerreiro R, Gibbs R, Ding J, Lupton MK, Troakes C, et al. Exome sequencing identifies 2 novel presenilin 1 mutations (p.L166V and p.S230R) in British early-onset Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*. 2014;35(10):2422.
35. Gómez PY, Vilatela EA. Genética de las demencias. *Arch Neurocienc*. 2016; 21:65-71.
36. Qiu Q, Jia L, Wang Q, Zhao L, Jin H, Li T, et al. Identification of a novel PSEN1 Gly111Val missense mutation in a Chinese pedigree with early-onset Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*. 2020;85:155.e1-155.
37. Muchnik C, Olivar N, Dalmasso MC, Azurmendi PJ, Liberczuk C, Morelli L, et al. Identification of PSEN2 mutation p.N141I in Argentine pedigrees with early-onset familial Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*. 2015 out;36(10):2674-2677.e1.
38. Marambaud P, Alves da Costa C, Ancolio K, Checler F. Alzheimer's Disease-Linked Mutation of Presenilin 2 (N141I-PS2) Drastically Lowers APP α Secretion: Control by the Proteasome. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1998;252(1):134–138.

39. Fernández MV, Cruchaga, C. Genética de la enfermedad de Alzheimer: presente y futuro. *Revista Genética Médica News*. 2016; 3(62):22-27.
40. Ikeuchi T, Imamura T, Kawase Y, Kitade Y, Tsuchiya M, Tokutake T, et al. Evidence for a Common Founder and Clinical Characteristics of Japanese Families with the MAPT R406W Mutation. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*. 2011;1(1):267–75.
41. Iqbal K, Liu F, Gong C-X, Grundke-Iqbal I. Tau in Alzheimer Disease and related tauopathies. *CAR*. 2010;7(8):656–64.
42. Cornejo-Olivas MR, Yu C-E, Mazzetti P, Mata IF, Meza M, Lindo-Samanamud S, et al. Clinical and molecular studies reveal a PSEN1 mutation (L153V) in a Peruvian family with early-onset Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*. 2014;563:140–3. Doi: 10.1016/j.neulet.2014.01.016.
43. Ramirez L, Acosta-Urbe J, Giraldo MM, Moreno S, Baena A, Alzate D, et al. Genetic origin of a large family with a novel PSEN1 mutation (Ile416Thr). *Alzheimer's & Dementia*. 2019;15(5):709–19.
44. Itzcovich T, Chrem-Méndez P, Vázquez S, Barbieri-Kennedy M, Niikado M, Martinetto H, et al. A novel mutation in PSEN1 (p.T119I) in an Argentine family with early- and late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*. 2020;85:155-155.
45. Ramos C, Aguillon D, Cordano C, Lopera F. Genetics of dementia: insights from Latin America. *Dement neuropsychol*. 2020;14(3):223–36.
46. Bagyinszky E, Ch'ng G-S, Bae SO, An SS, Kim S. Identification of two novel mutations, PSEN1 E280K and PRNP G127S, in a Malaysian family. *NDT*. 2015; 2315.
47. Park JE, Kim HJ, Kim Y-E, Jang H, Cho SH, Kim SJ, et al. Analysis of dementia-related gene variants in APOE ε4 noncarrying Korean patients with early-onset Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*. 2020;85:155.e5-155.

ENLACE ALTERNATIVO

<https://revistas.upch.edu.pe/index.php/RNP/article/view/3998/4551> (pdf)