



## **Doença de Alzheimer de Início Precoce: uma revisão de literatura**

ALMADA, Alessandra Morais<sup>1</sup>  
RODRIGUES, Virginia dos Santos<sup>2</sup>  
DE PAULA, Gabrielle Novaes<sup>3</sup>  
FULLY, Fábio<sup>4</sup>

1,2 e 3 Graduandas do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC)- BJI

4, Docente do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC)- BJI

### **RESUMO:**

Neste artigo iremos retratar a Doença de Alzheimer de Início Precoce e como a patologia acomete pessoas abaixo dos 65 anos. Tem-se como objetivo dissertar e discutir sobre os fatores que influenciam e os impactos gerados a partir da descoberta desta irreversível, mas tratável enfermidade.

Constatou-se em estudos que o decréscimo da idade dos indivíduos acometidos é interferido por influência genética, totalizando na fase adulta uma porcentagem de 5% em relação ao aparecimento da patologia na fase mais idosa. Em muitas pesquisas observou-se que o acometimento da doença dispõe pela mutação de genes, o que causa alterações nas proteínas codificadas. O diagnóstico prematuro auxilia na qualidade de vida do paciente e cuidador, sendo grande sua relevância.

### **ABSTRACT:**

This article will portray Early Onset Alzheimer's Disease and how the pathology affects people under 65 years old. Its objective is to discuss and provoke the factors that triggered the Discovery but triggered irreversible.

It was found that the decrease in the age of the studies is transformed into genetics by influence, a phase totling a formation of 5% in relation to the functioning of the pathology in the most aesthetic phase. In many researches, the modification of the gene mutation was observed, which causes alterations in the quality of life and caregiver, being great for your patient.

Palavras-chave: Alzheimer, Doença de Alzheimer, Diagnóstico Precoce, Cuidador



## **INTRODUÇÃO:** A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos

A doença de Alzheimer é uma condição progressiva e degenerativa que afeta o cérebro, podendo levar a morte. A doença é caracterizada por três sintomas primários: função cognitiva prejudicada/confusão/perda de memória; dificuldades em realizar tarefas; e mudanças de humor e personalidade, incluindo também agressividade e depressão e alucinações. Os sintomas depressivos ocorrem em até 40-50% dos pacientes, e a depressão afeta aproximadamente 10-20% dos casos<sup>6</sup>. Outros sintomas, como apatia, lentidão (marcha ou fala), dificuldade de concentração, perda de peso, insônia e irritabilidade, podem fazer parte da síndrome demencial

### **Tópicos a serem abordados:**

- Como a genética influencia nesse início precoce do Alzheimer, através de mutações de genes.
- Como é importante o diagnóstico mais cedo possível da doença, facilitando assim o tratamento da pessoa e a melhor qualidade do cuidador também.

### **1- INFLUENCIA NESSE INICIO PRECOCE DO ALZHEIMER, ATRAVÉS DE MUTAÇÕES DE GENES.**

Quando se fala de mutação é importante lembrar do conceito, ou seja, é um acontecimento extremamente raro na população e se deve a variações dos nucleotídeos da molécula de DNA uma alteração em um gene, o que altera ou não a codificação da proteína. (Strachan, 2004)

Essas mutações relacionadas a Doença de Alzheimer de início precoce foram descobertas a partir da segunda metade da década de 1980, quando os cientistas procuravam genes com segregação mendeliana em que existiam vários membros da mesma família afetada por essa doença em suas diversas gerações.(Samaia, 2002)

Mutações nos genes *APP*, *PSEN1* e *PSEN2* são responsáveis por aproximadamente 40% dos casos de DA com início precoce. Entre 30% e 40% dos casos têm padrão de herança autossômica dominante (Tanzi, 2001, 32)



Alguns genes já foram estudados e observados como se comportam em relação a essa doença, como exemplo, temos: Gene da apolipoproteína E (APOE), Gene da proteína precursora amiloide (APP), Genes das presenilinas 1 e 2 (PSEN 1 e PSEN 2) e Gene da proteína Tau (MAPT)

No primeiro gene (APOE) observa-se que é uma proteína plasmática que tem como função manter e regularizar na metabolização de lipoproteínas, além de participar no transporte, absorção e redistribuição do colesterol entre os tecidos e os órgãos, além de ter uma função importante na reparação de danos nos neurônios, pela regeneração das células de Schwann e pela redistribuição dos lipídios, o que restabelecerá as conexões sináptico-dendríticas (Mahley, 2000)

O gene codificante da proteína situa-se no cromossomo 19 e tem três alelos principais  $\epsilon 1, \epsilon 2, \epsilon 3$ , sendo o alelo polimórfico  $\epsilon 4$  o maior fator de risco genético conhecido para o desenvolvimento da DA de início tardio. Aparentemente, a isoforma  $\epsilon 4$  é ineficaz na mediação do processo de reparo celular (revisado por Mahley e Rall<sup>9</sup>). Embora o alelo  $\epsilon 4$  seja um fator de risco reconhecido para DA de início tardio (revisado por Bertram *et al.*<sup>12</sup>), foi demonstrado que ele também possui influência sobre DA de início precoce, uma vez que sua frequência alélica em pacientes com DAIP foi significativamente maior do que a visualizada em controles (35,4% *versus* 15,6%)<sup>13</sup>. (Davidson, 2007, 23)

No gene da APP

Essa proteína em sua forma precursora sofre uma clivagem logo após sua síntese, o que origina diversos fragmentos e entre eles está o chamado  $\beta$ -amiloide, que é composto por 42 aminoácidos. Importante ressaltar que esse fragmento tem mais propriedade de agregação proteica da parte extracelular de neurônios. Logo ao ser encontrado em quantidades maiores que os normais resultará em acúmulo, formando placas senis (ALMEIDA, 1997)

Observou-se ainda que essas mutações nesse gene estão diretamente relacionadas aos casos de Doença de Alzheimer de início precoce, e relatou-se ainda um total de 20 mutações diferentes nas trocas de aminoácidos e mais de 80 casos de polimorfismos. (National Center for Biotechnology Information, 2007)

A "London mutation" ( $V717I$ ) foi a primeira mutação de troca de aminoácido correlacionada com DA, mas foi encontrada em poucos pacientes<sup>21</sup>. Quando a presença do alelo  $717I$  foi estudada em conjunto com o alelo  $ApoE^*4$ , a idade de início da patologia foi significativamente menor<sup>22</sup>. A partir da identificação da mutação  $V717I$ , outras mutações do mesmo tipo foram correlacionadas com DA de início precoce, entre elas a



D678N numa família japonesa<sup>23</sup>, as mutações Swedish nos códons 670 e 671 (*K670M* e *D671L*)<sup>24</sup> e as mutações *E693G* e *A692G*<sup>25</sup>. Além disso, a substituição c-209g na região promotora do gene foi fracamente associada com DA26.

No gene das presenilinas 1 e 2 (PSEN 1 e PSEN 2)

também são proteínas, no entanto suas funções ainda não estão muito estabelecidas em relação a DA. No entanto observou-se que a mutação nesses genes estão relacionados com alterações na clivagem do outro gene APP, o que acarreta um aumento da  $\beta$ -amiloide, e que conseqüentemente acarretara em Alzheimer de início precoce. (Tamaoka, 1998)

Quando especificamos a PSEN 1 pode relacioná-la a processos inflamatórios que podem ser observados em placas amiloides, podendo interferir no processo da apoptose. (Shepherd, 2005). Podendo ainda ser verificado que já foram descritas nesse gene mais de 30 mutações de troca de aminoácidos. (NCBI. National Center for Biotechnology Information, 2007) 34 referencia

Já a PSEN 2 aceleram o processo da neurodegeneração

Gene da proteína Tau (MAPT)

A presença de fusos neurofibrilares no cérebro em uma região denominada hipocampo e na região frontotemporal está fortemente relacionado ao desenvolvimento da Doença de Alzheimer. (Menéndez, 2002) 52 referência. Isso, pois esses fusos são formados através dessa proteína, que ao estar anormalmente fosforilada, é menos capaz de polimerizar a tubulina e assim provoca uma ruptura do citoesqueleto celular e gera em consequência morte neuronal. (ALMEIDA, 1997)

A maioria das mutações envolvendo o gene *MAPT* está relacionada com outras demências além da DAIP. A mutação *R406W* pode causar um quadro clínico semelhante ao ser visualizado na doença de Alzheimer, uma vez que aumenta a fosforilação da tau<sup>54,55</sup>. Essa afirmação foi confirmada por Tatebayashi *et al.*<sup>56</sup> ao estudar a mutação *R406W* em ratos transgênicos. Alguns trabalhos detectaram essa mutação em pacientes com avanço rápido do quadro clínico, nos quais foram visualizados emaranhados neurofibrilares no cérebro pós-morte<sup>57</sup> (Saito, 2002)



## 2- FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

A marca histopatológica da doença de Alzheimer é a observação de perda sináptica maciça e morte neuronal em regiões cerebrais responsáveis pela função cognitiva, incluindo o córtex cerebral, hipocampo, córtex entorrinal e estriado ventral. As características histopatológicas presentes no parênquima cerebral de pacientes com doença de Alzheimer incluem depósitos de fibrilas amiloides localizadas nas paredes dos vasos sanguíneos, associadas a vários tipos de placas senis, acúmulo de filamentos anormais de proteína tau e a subsequente formação de emaranhados fibrilares neurais (NFTs), perda neuronal e sináptica, ativação glial e inflamação.

Desse modo, acredita-se que a doença é causada pela deposição anormal de proteínas B-amiloides que levam a uma morte celular. Essa proteína, leva a um processo inflamatório ou a um processo excitotoxicidade, que é quando o excesso de neurotransmissores excitatórios levam a uma morte neuronal. Essa proteína também leva a uma disfunção mitocondrial e conta com a presença de radicais livres promovendo o processo neurodegenerativo.

Presente na marca histopatológica também se observa a fosforilação da proteína tau que tem como função organizar os microtúbulos mantendo a capacidade dos axônios de transportar nutrientes. Desse modo, na doença de Alzheimer encontra-se essa proteína hiperfosforilada na forma de emaranhados prejudicando então o transporte de nutrientes. Esses emaranhados tendem a se espalhar por todo o córtex em um padrão previsível de acordo com o avanço da doença.

Fatores genéticos também são considerados um fator importante na patogênese da doença de Alzheimer. Além do componente genético, toxicidade a agentes infecciosos, alumínio, espécies reativas de oxigênio (ROS) e aminoácidos neurotóxicos, bem como danos a microtúbulos e proteínas relacionadas foram identificados como patógenos. Também é importante ressaltar que esses fatores também podem atuar danificando diretamente o material genético, levando a mutações somáticas nos tecidos.

Cerca de um terço dos casos de doença de Alzheimer são genéticos e manifestam-se de acordo com um padrão de herança monogênico autossômico dominante. Geralmente, esses casos são precoces e as famílias extensas são regularmente estudadas. Pacientes acometidos pela doença de Alzheimer têm 50% de chance de ter um filho também acometido pela doença.

Outro fator importante da doença é os níveis elevados de colesterol. Um estudo epidemiológico mostrou uma relação direta entre níveis elevados de colesterol no sangue e um risco aumentado de doença de Alzheimer. Há evidências substanciais de uma forte relação entre a piora da homeostase lipídica cerebral, alterações vasculares e a patogênese da doença de Alzheimer. Essas associações incluem: reconhecimento de que o transportador de colesterol apoE4 é um importante fator de risco genético para o desenvolvimento da doença de Alzheimer familiar e esporádica; vinculação de fatores de risco como hipertensão e níveis elevados de colesterol plasmático podem levar à



demência; as drogas que reduzem o colesterol tem efeitos benéficos no combate do Alzheimer idiopática. Estudos realizados indicou também que o colesterol alto favorece a formação da substância  $\text{A}\beta$ . e os níveis de colesterol baixo tem a redução da formação da proteína.

### **3-TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER.**

Esforços significativos têm sido dedicados ao tratamento da doença de Alzheimer; no entanto, os tratamentos atuais ainda não são satisfatórios para a cura da patologia. atualmente existe o tratamento com os inibidores da enzima acetilcolinesterase que tem demonstrado eficácia sintomática e redução da progressão patológica. nesse sentido, muitos estudos têm ajudado a elucidar os mecanismos fisiopatológicos da doença, mas ainda não é compreendida a perda neuronal seletiva. desse modo, pesquisar novos medicamentos que possam retardar ou até bloquear a evolução da doença é uma meta para muitos neurocientistas.