

Associação entre os aspectos genéticos e imunológicos na patogênese da doença de Alzheimer

Association between genetic and immunological aspects in the pathogenesis of Alzheimer's disease

Asociación entre aspectos genéticos e inmunológicos en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer

Júlia Morales Rodrigues¹, Luana Silva Soares²

1. Graduada em Biomedicina pela Universidade Católica Dom Bosco, Biomédica Patologista Clínica e Pós-graduanda em hematologia e imuno-hematologia. Campo Grande-MS, Brasil.

2. Docente do curso de Biomedicina, Universidade Católica Dom Bosco. Campo Grande-MS, Brasil.

Resumo

Introdução. A neurodegeneração progressiva e irreversível da doença de Alzheimer (DA) é uma das principais formas clínicas da doença, ocasionando perda gradual da memória, raciocínio, compreensão, linguagem, aprendizagem e dificuldade na realização de tarefas do dia a dia, entre outros. A neurodegeneração gerada por esta doença é causada por alterações nos genes relacionados à síntese das proteínas beta-amiloide e Tau em várias regiões do cérebro associados com a resposta imune, levando a quadros inflamatórios e degenerativos.

Objetivo. Compreender qual a influência dos fatores genéticos e imunológicos no desenvolvimento e agravamento da doença de Alzheimer. **Método.** Foi realizada uma revisão de literatura por meio da busca de artigos na plataforma Pubmed com os descritores: Alzheimer, APOE, micróglia, e resposta imunológica. Foram selecionados trabalhos publicados entre os anos 2011 e 2021, sendo incluídos artigos de revisão, casos clínicos, ensaios clínicos, e meta-análises totalizando no final 18 artigos selecionados. **Resultados.** Os principais genes modificados envolvidos na imunomodulação e que contribuem na neuroinflamação são: *APOE*, *TREM2*, *MAPT* e *APP*. Estudos mostram que estes genes quando alterados são os indutores do acúmulo de proteína beta-amiloide e agregados fibrilares de proteína Tau no tecido nervoso.

Conclusão. Variações em genes presentes principalmente nas micróglias, astrócitos e neurônios estão relacionados à principal causa da DA. No entanto, mais estudos são necessários para maior compreensão das modificações em genes específicos e sua interferência na resposta imune associada à neuroinflamação e consequente demência no quadro da doença.

Unitermos. *APOE*; micróglia; neuroinflamação

Abstract

Introduction. The progressive and irreversible neurodegeneration of Alzheimer's disease (AD) is one of the main clinical forms of the disease, causing a gradual loss of memory, reasoning, understanding, language, learning and difficulty in performing daily tasks, among others. The neurodegeneration generated by this disease is caused by changes in genes related to the synthesis of beta-amyloid and Tau proteins in several brain regions associated with the immune response, leading to inflammatory and degeneration conditions. **Objective.**

Understand the influence of the association between genetic and immunological factors in the development and worsening of Alzheimer's disease. **Method.** An integrative study was carried out using the PubMed platform with the descriptors: Alzheimer; APOE; microglia; and immune response. Papers published between 2011 and 2021 were selected, including review articles, cases, clinical trials, and meta-analyses, totaling 18 selected articles. **Results.** The main modification genes involved in the immunomodulation of microglia and the innate immune system, generating neuroinflammation through the immune system are: *APOE*; *TRAIN2*; *MAPT*; and *APP*. Studies show that these genes, when changes, induce the accumulation of beta-amyloid protein and Tau protein fibrillar aggregates. **Conclusions.** Variations without genetic material is the main cause of AD, but further studies are needed to understand why

some genes modifications that interfere with immunomodulation and consequently leading to dementia.

Keywords. *APOE*; microglia; neuroinflammation

Resumen

Introducción. La neurodegeneración progresiva e irreversible de la enfermedad de Alzheimer (EA) es una de las principales formas clínicas de la enfermedad, provocando la pérdida paulatina de la memoria, el razonamiento, la comprensión, el lenguaje, el aprendizaje y la dificultad para realizar las tareas cotidianas, entre otros. La neurodegeneración que genera esta enfermedad es causada por modificación en genes relacionados con la síntesis de beta-amiloide y proteínas Tau en diversas regiones cerebrales asociadas a la respuesta inmune, dando lugar a condiciones inflamatorias y degenerativas. **Objetivo.** Comprender la influencia de los factores genéticos e inmunológicos en el desarrollo y empeoramiento de la enfermedad de Alzheimer. **Método.** Se realizó una revisión bibliográfica mediante la búsqueda de artículos en la plataforma Pubmed con los descriptores: Alzheimer, *APOE*, microglia e inmunorespuesta. Se seleccionaron trabajos publicados entre 2011 y 2021, entre artículos de revisión, casos clínicos, ensayos clínicos y metaanálisis, totalizando al final 18 artículos seleccionados. **Resultados.** Los principales genes modificaciones implicados en la inmunomodulación y que contribuyen a la neuroinflamación son: *APOE*, *TREM2*, *MAPT* y *APP*. Los estudios muestran que estos genes, cuando se modifica, son los inductores de la acumulación de proteína beta-amiloide y agregados fibrilares de proteína Tau en el tejido nervioso. **Conclusión.** Las variaciones en genes presentes principalmente en microglía, astrocitos y neuronas se relacionan con la principal causa de la EA. Sin embargo, se necesitan más estudios para comprender mejor las modificaciones en genes específicos y su interferencia en la respuesta inmune asociada con la neuroinflamación y la consiguiente demencia en la enfermedad de Alzheimer.

Palabras clave. *APOE*; micróglia; neuroinflamación

Trabalho realizado na Universidade Católica Dom Bosco. Campo Grande-MS, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 27/07/2022

Aceito em: 21/09/2022

Endereço de correspondência: Júlia Morales Rodrigues. Universidade Católica Dom Bosco. Av Tamandaré 6000. Jardim Seminario. Campo Grande-MS, Brasil. E-mail: moralesjulia531@gmail.com

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é a patologia crônica relacionada à idade mais comum no mundo¹. A neurodegeneração progressiva e irreversível é uma das principais formas clínicas da doença, ocasionando perda gradual da memória, raciocínio, compreensão, linguagem, aprendizagem e dificuldade na realização de tarefas do dia a dia, entre outros. A DA pode ser dividida em duas categorias: DA de início precoce (DAIP) e DA de início tardio (DAIT)².

A DA precoce é menos comum e pode ter início antes dos 60 anos de idade sendo mais encontrado em homens, já a DAIT é prevalente em mulheres e pode estar associada a maior longevidade feminina³. A DAIP está associada principalmente a fatores genéticos, e a segunda forma, de início tardio e mais comum, está mais relacionada aos hábitos de vida e fatores ambientais, e uma pequena parte à genética do indivíduo².

A doença de Alzheimer corresponde a 60-70% dos casos de demência no mundo, sendo um distúrbio que causa impactos negativos na vida das pessoas afetadas e de seus familiares⁴. Porém, mesmo sendo muito comum, o maior desafio na área da neuropsicologia nos últimos anos foi tentar entender qual a relação fisiopatológica da doença com o agravamento das manifestações cognitivas e comportamentais das pessoas afetadas⁵.

O diagnóstico inicial da DA é realizado por uma análise de ordem cognitiva, comportamental e social do indivíduo afetado, bem como entrevistas com os próprios familiares. Primeiramente para realização do teste, o paciente deve apresentar um grau de déficit, e em segundo lugar deve apresentar neurodegeneração em uma das seguintes atividades: linguagem; funcionamento executivo; queda na atividade social e de trabalho; perda de memória; queda na aprendizagem; entre outros⁶.

A classificação inicial da doença após a primeira avaliação é identificada como Comprometimento Cognitivo Leve (CCL), sendo necessário então a partir disso iniciar um

acompanhamento do quadro por meio de biomarcadores da neurodegeneração gerada e com isso compreender a evolução do paciente⁷. Em caso de confirmação da doença deve-se iniciar o tratamento com medicamentos específicos como Donepezil, Rivastigmina, e Galantamina que possuem como objetivo melhorar a memória e comportamento por meio da inibição da acetilcolinesterase; e um bloqueador competitivo do receptor NMDA (N-Metil D-Aspartato), o Memantine, que causa melhora no quadro evitando morte de neurônios e, portanto, retardando a neurodegeneração⁸.

A neurodegeneração gerada por esta doença é causada pelo acúmulo extracelular de placas amiloides e intracelular da proteína Tau em várias regiões do cérebro levando a quadros inflamatórios e degeneração. Uma das causas que levam ao surgimento desta demência é o fator genético, sendo frequente a associação da DA com variações no gene *APOE*. Este gene está relacionado ao transporte de lipídeos pela apolipoproteína E, que quando com defeito pode levar ao desequilíbrio na homeostase corporal⁹.

Indivíduos com a presença de pelo menos um alelo de *APOE* de isoforma $\epsilon 4$ possuem de 25 a 40% mais chances de desenvolver a doença. Em pessoas com dois alelos $\epsilon 4$, a chance passa a ser de 4 a 55% e quando comparado a pessoas que não possuem esta isoforma em nenhum dos alelos, observa-se uma queda com risco de 10% a 15% de desenvolver a doença após os 85 anos¹⁰.

Outro fator importante no surgimento e agravamento da doença é o envolvimento das células do sistema imune

denominadas micróglia. Estas células compõem o sistema imune do sistema nervoso central e auxiliam na restauração e proteção do tecido neuronal durante infecções e processos inflamatórios. No entanto, seu papel pode ser deletério em algumas situações podendo contribuir na neuroinflamação observada em pacientes com Alzheimer¹¹.

Nesse contexto, a variação do gene *APOE* apresenta relevante papel imunomodulador da micróglia que por intermédio de síntese de proteínas neuronais mutadas levam a cronicidade do quadro inflamatório. Sendo assim, o objetivo desta pesquisa foi compreender qual a influência da associação entre fatores genéticos e imunológicos no desenvolvimento e agravamento da doença de Alzheimer.

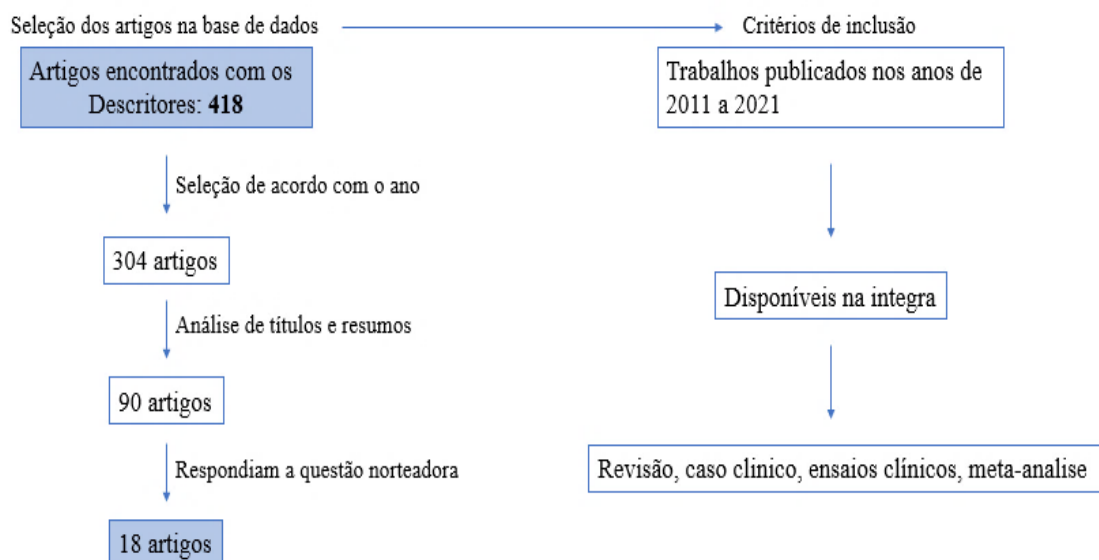
MÉTODOS

Este estudo é uma revisão integrativa desenvolvida com o objetivo de compreender como a genética e a imunidade do organismo humano contribuem para o surgimento e agravamento da doença de Alzheimer. A revisão foi conduzida com base na seguinte questão norteadora: “Qual a relação entre a genética e a imunidade na patogênese da doença de Alzheimer?”. Sendo assim, os artigos foram retirados da plataforma PubMed por meio dos descritores: Alzheimer; *APOE*; micróglia; resposta imunológica. Foram incluídos os artigos publicados no período de 10 anos.

Foram selecionados trabalhos publicados entre os anos 2011 e 2021, sendo incluídos artigos de revisão, casos clínicos, ensaios clínicos, e meta-análises. A Figura 1

demonstra o percurso metodológico empregado para seleção dos artigos, sendo que após a primeira pesquisa utilizando os descritores acima mencionados foi possível encontrar 418 artigos. Após aplicação dos critérios de inclusão: data de publicação; títulos e resumos; se respondiam ou não a questão norteadora; e tipos de estudo, foram selecionados 18 artigos para análise e leitura na íntegra.

Figura 1. Fluxograma do percurso metodológico utilizado para seleção dos artigos científicos.



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com o objetivo de compreender a correlação entre os fatores genéticos e imunológicos no desenvolvimento da DA, foi realizada uma revisão integrativa por meio da pesquisa e análise de artigos publicados nas bases de dados do PubMed. Após a busca utilizando os descritores propostos e aplicação

dos critérios de inclusão foram selecionados um total de 18 artigos para leitura na íntegra e discussão dos resultados apresentados conforme resumido no Quadro 1.

Quadro 1. Artigos selecionados de acordo com o fluxograma acima.

| Autores | Ano | Tipo de estudo | Principais fatores relacionados a patogênese |
|--|------|------------------------------|--|
| Corlier <i>et al.</i> ¹² | 2018 | Epidemiológico observacional | Obesidade; Pressão alta; Dislipidemias; Diabetes |
| Pardo <i>et al.</i> ¹³ | 2017 | Caso-controle | Variação no gene <i>APOE</i> (isoforma $\epsilon 4$) |
| Shi <i>et al.</i> ¹¹ | 2018 | Revisão de literatura | Variação nos genes <i>APOE</i> (isoforma $\epsilon 4$) e <i>APP</i> (<i>PSEN1</i> ; <i>PSEN2</i>) |
| Kolarik ² | 2017 | Revisão bibliográfica | Variação no gene <i>APOE</i> (isoforma $\epsilon 4$) |
| Ulrich <i>et al.</i> ¹⁴ | 2018 | Estudo experimental | Variação no gene <i>APOE</i> (isoforma $\epsilon 4$) |
| Silva <i>et al.</i> ⁴ | 2019 | Revisão de literatura | Deposição de placas de peptídeo β -amiloide; Emaranhados neurofibrilares de proteína Tau |
| Bartels <i>et al.</i> ¹⁵ | 2020 | Revisão de literatura | Variação no gene <i>APOE</i> (isoforma $\epsilon 4$) |
| Yeh <i>et al.</i> ¹⁶ | 2017 | Revisão de literatura | Variações nos genes: <i>APOE</i> (isoforma $\epsilon 4$); <i>CR1</i> ; <i>CD33</i> ; <i>INPP5D</i> ; <i>ABCA7</i> ; <i>MS4A</i> ; <i>HLA-DRB1</i> ; <i>CASS4</i> ; <i>PICALM</i> ; <i>BIN1</i> ; <i>TREM2</i> |
| Vogels <i>et al.</i> ¹⁷ | 2019 | Revisão de literatura | Genes: <i>MAPT</i> ; <i>CR1</i> ; <i>CD33</i> ; <i>ABCA7</i> ; <i>TREM2</i> |
| Golde <i>et al.</i> ¹⁸ | 2013 | Revisão de literatura | Variações nos genes: <i>CD33</i> ; <i>MS4A</i> (<i>MS4A6A</i> ; <i>MS4A4E</i>); <i>ABCA7</i> ; <i>TREM2</i> ; <i>APOE</i> (isoforma $\epsilon 4$) |
| Dose <i>et al.</i> ¹⁹ | 2016 | Revisão de literatura | Variação no gene <i>APOE</i> (isoforma $\epsilon 4$) |
| Serrano-Pozo <i>et al.</i> ²⁰ | 2021 | Revisão de literatura | Variação no gene <i>APOE</i> (isoforma $\epsilon 4$) |
| Zallen ¹⁰ | 2018 | Estudo observacional | Variação no gene <i>APOE</i> (isoforma $\epsilon 4$) |
| Riedel <i>et al.</i> ³ | 2016 | Revisão de literatura | Variação no gene <i>APOE</i> 7 (isoforma $\epsilon 4$) |
| Hansen ²¹ | 2018 | Revisão de literatura | Variações nos genes: <i>APOE</i> (isoforma $\epsilon 4$); <i>CR1</i> ; <i>CD33</i> ; <i>INPP5D</i> ; <i>ABCA7</i> ; <i>MS4A</i> ; <i>HLA-DRB1</i> ; <i>CASS4</i> ; <i>PICALM</i> ; <i>BIN1</i> ; <i>TREM2</i> |
| Griciuc <i>et al.</i> ²² | 2021 | Revisão de literatura | Variações nos genes: <i>CR1</i> ; <i>CD33</i> ; <i>INPP5D</i> ; <i>ABCA7</i> ; <i>MS4A</i> ; <i>HLA-DRB1</i> ; <i>HLA-DRB5</i> ; <i>CLU</i> ; <i>PICALM</i> ; <i>BIN1</i> ; <i>TREM2</i> |
| Huang ²³ | 2021 | Estudo experimental | Variação no gene <i>TREM2</i> |
| Leng <i>et al.</i> ²⁴ | 2021 | Revisão de literatura | Aumento das citocinas: IL-1 β ; IL-8; TNF- α |

Um dos principais riscos para o surgimento e desenvolvimento da doença de Alzheimer são os fatores genéticos. Foram descritas alterações nas proteínas precursoras amiloides (APPs), presenilina-1 e presenilina-2 (presente na estrutura da bainha de mielina dos axônios) e no gene da apolipoproteína E, sendo esta dividida em três principais isoformas: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$ ¹¹.

O processo genético envolvendo variações das proteínas precursoras amiloides (APPs) leva ao seu acúmulo em forma de placas de proteína beta-amiloide ($A\beta$) em várias partes do cérebro causando a neurodegeneração, juntamente com a alteração da proteína estrutural Tau, levando o indivíduo ao início de um quadro de demência associada a deposição de placas beta-amiloides e emaranhados fibrilares de Tau que causam uma lesão no local². Em contrapartida, mesmo que a deposição de placas beta-amiloides esteja ligada ao surgimento precoce de demência, foi mostrado em alguns estudos com camundongos que o gene *APOE* $\epsilon 4$, se expressado pelos indivíduos, tem forte influência na propensão de $A\beta$ para se agregar em placas fibrilares¹⁴.

Sendo assim, o gene responsável pela expressão da apolipoproteína E (*APOE*) de isoforma $\epsilon 4$, vem sendo mostrado como o principal causador da doença de Alzheimer, logo a presença de apenas um alelo do mesmo já aumenta a chance de o indivíduo vir a sofrer da doença¹⁰. O risco está associado a bioquímica da forma $\epsilon 4$ que apresenta arginina nas posições 112 e 158 do gene da *APOE*, diferente da forma

$\epsilon 3$ (a mais comum na população) que possui uma cisteína na posição 112, e da forma $\epsilon 2$ que possui cisteína nas duas posições. A arginina presente na posição 112 da forma $\epsilon 4$ interage com outra arginina da posição 61, fazendo com que se junte com um glutamato na posição 255, mudando a conformação da proteína, logo, a *APOE* fica com o seu papel na distribuição de lipídeos até os neurônios alterado³.

Apesar dos genes e variações associadas a DA, o sistema imune também realiza um papel importante nesta patologia. No sistema nervoso central, a principal célula de proteção é a micróglia, célula da imunidade inata conhecida como o macrófago do tecido neuronal, tendo características parecidas com os macrófagos, como a fagocitose, porém com alta especificidade neuronal. Logo, esta célula possui atividade fagocítica em casos de morte celular ou infecções, podendo promover a apoptose neuronal e fazer a remoção de sinapses imaturas, contribuindo no controle da homeostase do sistema imune¹¹.

A micróglia participa de processos altamente dinâmicos no cérebro de adultos, em que consegue fazer uma varredura e manutenção do órgão em poucos minutos¹¹. Logo, em casos da doença, devido ao acúmulo de placas de proteínas amiloides, ocorre uma extensa agregação de células da micróglia com o objetivo de conter a lesão podendo levar ao surgimento de microgliose¹⁴. O estado de microgliose pode levar o paciente a uma ativação glial crônica que acarreta produção de neurotoxinas como

espécies reativas de oxigênio (ROS) e óxido nítrico (NO), que contribuem para a morte de neurônios¹¹.

Porém, para que a micróglia realize a sua função sem nenhuma interferência, esta célula necessita de um receptor de superfície chamado *TREM2* (*Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2*) que quando estimulado ativa o processo de fagocitose da micróglia. Para melhor eliminação das placas β amiloide, a literatura vem mostrando que a presença de lipoproteínas como a *APOE*, por exemplo, é essencial na influência imunomoduladora em que esse gene interage com o receptor *TREM2* presente nas micróglias, logo, a deficiência deste receptor ou das lipoproteínas pode prejudicar a eliminação dessas placas inflamatórias^{21,23}.

Um processo ativado pela estimulação de *TREM2*, por motivo de presença de placas amiloides é a cascata do sistema complemento. É composto por proteínas que tem por objetivo causar a lise da membrana de células defeituosas auxiliando na eliminação das placas, porém, em consequência desta cascata de ativação as sinapses acabam ficando prejudicadas devido a todo o processo de morte celular. Sendo assim, além das proteínas neurodegenerativas, a resposta imune também pode contribuir na patogênese da doença de Alzheimer por meio de atividades defeituosas¹⁵.

As comorbidades são importantes indutores envolvidos na patogênese da DA, pois, diabetes, hipertensão e as dislipidemias são as principais causas que levam a ativação

do gene *APOE*. E se caso uma pessoa tiver a forma alterada do gene a homeostase do organismo se encontrará defeituosa¹². Isso ocorre devido a hiperglicemia (diabetes); hipercolesterolemia (dislipidemias); e a hipoxia (hipertensão) que a longo prazo geram estresse oxidativo que levam ao comprometimento da barreira hematoencefálica tendo como resultado deste processo o acúmulo de proteína A β extracelular e acúmulo de filamentos de proteína Tau intracelular, causando a morte de neurônios⁴.

Estudos com camundongos que possuem a alteração na *APOE* apresentam disfunção na barreira hematoencefálica, que leva ao extravasamento de proteínas periféricas e infiltração de macrófagos e neutrófilos periféricos no cérebro, com consequências neurotóxicas. Logo, o gene da *APOE* além de influenciar na propensão de A β (proteína β -amiloide) para se agregar em placas fibrilares, também afeta a imunidade inata contra as placas causando neurotoxicidade devido ao estresse oxidativo gerado^{14,19}.

Todo esse estresse oxidativo ativa a principal célula do sistema imune neuronal, a micróglia, que juntamente com os astrócitos aumentam suas atividades contra a inflamação. O astrócito é a célula do tecido neuronal que mais expressa *APOE* (Quadro 2), logo, em casos de neurotoxicidade esse gene, se defeituoso, pode ser ativado influenciando no papel da micróglia que para ativar sua atividade fagocítica depende do receptor *TREM2*¹⁶.

Quadro 2. Principais genes relacionados a patogênese da doença de Alzheimer, suas funções e as principais células nas quais são expressos.

| Genes | Função | Células | Artigos |
|------------------------------|---|-----------|-----------------------------------|
| <i>APOE</i> | Regular o metabolismo das lipoproteínas | Astrócito | 2,3,10,11,13,14,15,16,18,19,20,21 |
| <i>TREM2</i> | Ativar processos fagocíticos | Micróglia | 16,17,18,21,22,23 |
| <i>MAPT</i> | Codificar a proteína Tau | Neurônio | 17 |
| <i>APP (PSEN; PSEN2)</i> | Regular as funções fisiológicas dos neurônios | Neurônio | 11 |
| <i>CD33</i> | Impedir a autodestruição celular, e suprimir o acúmulo de placas beta-amiloides | Micróglia | 16,17,18,21,22 |
| <i>CR1</i> | Ativação das proteínas do complemento | Astrócito | 16,17,21,22 |
| <i>ABCA7</i> | Manter a homeostase lipídica e mediar fagocitose por meio da micróglia e macrófagos | Micróglia | 16,17,18,21,22 |
| <i>MS4A (MS4A6A; MS4A4E)</i> | Codificar proteínas transmembrana | Micróglia | 16,18,21,22 |
| <i>HLA-DRB1 E HLA-DRB5</i> | Codifica proteínas apresentadoras de antígeno | Micróglia | 16,21,22 |
| <i>CASS4</i> | Codifica proteínas relacionadas com a adesão e migração de células do sistema imune | Micróglia | 16,21 |
| <i>PICALM</i> | Codifica proteínas sinápticas e induz a apoptose | Micróglia | 16,21,22 |
| <i>BIN1</i> | Codifica proteínas de membrana que regulam vesículas intracelulares | Micróglia | 16,21,22 |
| <i>INPP5D</i> | Regular a migração dos neutrófilos | Micróglia | 16,21,22 |
| <i>CLU</i> | Impedir agregação proteica | Micróglia | 22 |

Apesar da *APOE* ser expressada pelos astrócitos quem a modula é a micróglia que em contato com as isoformas $\epsilon 4/\epsilon 4$, $\epsilon 4/\epsilon 3$, ou $\epsilon 4/\epsilon 2$ leva a uma instabilidade da célula induzindo a inativação do receptor. Sendo assim, a micróglia não consegue realizar a sua função fagocítica o que a longo prazo aumenta o acúmulo de proteínas que

consequentemente gera toxicidade e atrofia cerebral, resultando no final a doença de Alzheimer^{16,20}.

Como o início tardio está relacionado com o estilo de vida, tem pessoas que possuem a *APOE* defeituosa (tendo pelo menos um alelo $\epsilon 4$) que podem nunca expressar a doença por meio da *APOE* e deposição de placas beta amiloides por simplesmente cuidarem do estilo de vida. Estudos comparando tomografia computadorizada de pacientes com DA e apenas portadores da modificação comprovam este fato¹³.

Outros genes também estão relacionados com a neuroinflamação gerada, porém, sofrem modificações de forma esporádica e não estão relacionados a fatores ambientais. Os genes relacionados são *CD33*; *INPP5D*; *ABCA7*; *MS4A*; *HLA-DR1*; *CASS4*; *PICALM*; e *BIN1* (expressados pela micróglia); e *CR1* (pelos astrócitos)¹⁶. Esses genes são os responsáveis por causar a instabilidade do receptor *TREM2* por meio do polimorfismo dos mesmos, portanto, levam a inconstância das células de proteção cerebral¹⁸.

O polimorfismo dos genes citados acima tem início com a variação no gene produtor de Tau (gene *MAPT*), proteína presente nos axônios dos neurônios, e que em uma pessoa saudável, modula por meio de microtúbulos as atividades dos axônios, resultando na homeostase do sistema nervoso. Porém, o gene associado a produção dessa proteína em alguns organismos tende a sofrer alterações como inversões, duplicações, e metilações anormais acarretando uma

produção defeituosa da proteína Tau causando acúmulos neurofibrilares dentro dos neurônios, originando inflamação do tecido nervoso¹⁷.

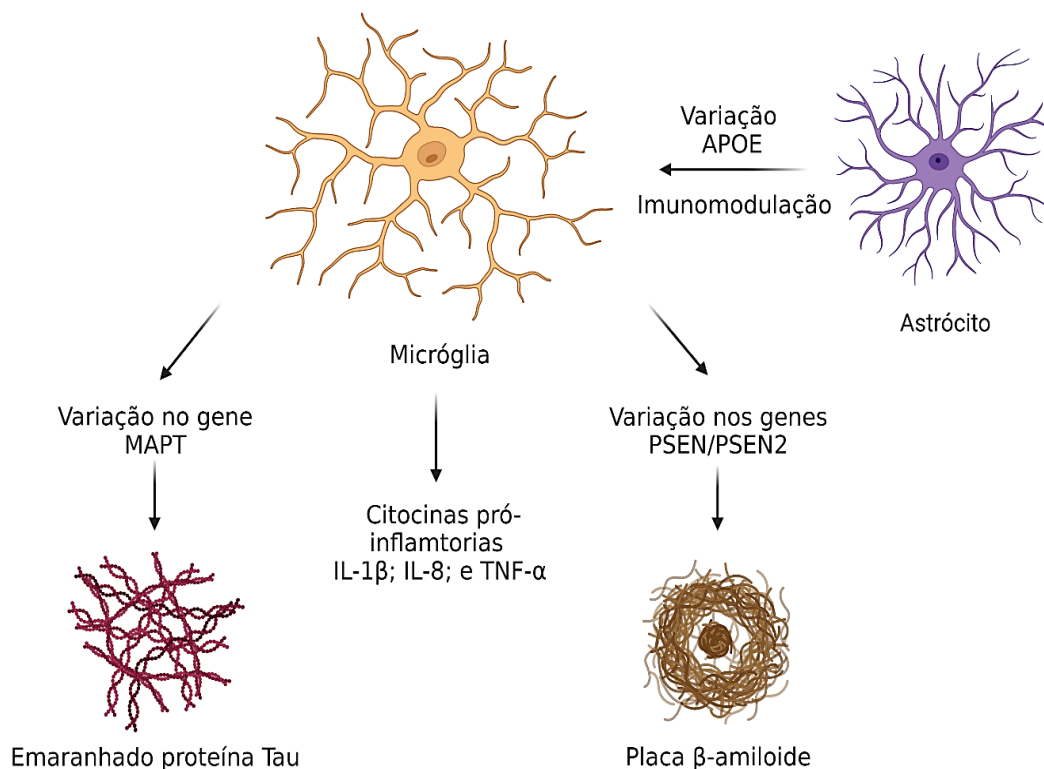
Com a inflamação gerada pelo acúmulo interno de proteína Tau, a micróglia e os astrócitos são ativados e por meio dos genes *TREM2* e *ABC7*, a micróglia inicia a fagocitose de neurônios e sinapses afetadas. Dessa forma ocorre uma ativação crônica da micróglia com consequente produção de citocinas e lesão tecidual ocasionando a hiperfosforilação e acúmulo extracelular levando a uma piora do quadro inflamatório e piora dos sintomas^{17,22}.

As citocinas produzidas pela micróglia são conhecidas por serem pró-inflamatórias e contribuem na neuroinflamação, são elas: IL-1 β (atua na supressão sináptica) IL-8 (ativa a migração de células da imunidade inata); TNF- α (contribui para a apoptose neuronal). Em situação de homeostase, após o processo inflamatório, citocinas anti-inflamatórias são secretadas pela micróglia (IL-4; IL-10, e TGF- β) contribuindo para o retorno à homeostase do organismo. No entanto, em situações em que esta célula sofre alterações em genes relacionados aos seus receptores, essa ação anti-inflamatória não ocorre ou com o tempo perde sua função²⁴.

Em condições crônicas, há a produção constante de citocinas pró-inflamatórias, principalmente, pela micróglia (Figura 2). Associado a isso, observa-se o acúmulo da proteína Tau no meio extracelular que é então fagocitada pela micróglia. No entanto, esta célula não é capaz de

degradar o envoltório formado no extravasado por ser insolúvel, conduzindo o sistema a uma distrofia cerebral. Todo esse processo leva a um estresse oxidativo acarretando uma instabilidade do receptor TREM2, que propicia uma neurotoxicidade intensa e piora no quadro da DA¹⁷.

Figura 2. Mecanismos envolvidos na patogênese da doença de Alzheimer. A micróglia é uma das principais células envolvidas na neuroinflamação por meio da produção de citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , IL-8 e TNF- α . Além disso, alterações nos genes *MAPT*, *PSEN* e *PSEN2* favorecem o acúmulo da proteína Tau e de placas β -amiloides no tecido nervoso. Os astrócitos também estão envolvidos na imunomodulação sendo sua função alterada principalmente por variações no gene *APOE*. (Elaborado pelo próprio autor, no programa Biorender).



Na DA, a piora da inflamação é proporcional ao avanço da deposição das proteínas e com isso ocorre agravamento da doença. No início da DA, ocorre clivagem anormal da proteína precursora amiloide favorecendo sua agregação em placas A β . A formação dessas placas induz ativação das micróglias e astrócitos para sua eliminação. O acúmulo dessas placas está associado à hiperfosforilação e desestabilização da proteína Tau que passa a acumular no interior nos neurônios favorecendo a perda dessas células e o declínio cognitivo. Nota-se que essas modificações na proteína Tau ocorrem aproximadamente 10 anos após a formação das placas A β . Em torno de 20 anos após o início da patogênese, todos esses fatores em conjunto (formação de placas A β , acúmulo da proteína Tau, ambiente inflamatório) contribuem para a crescente perda neuronal e sintomas associados ao declínio cognitivo²⁵.

Após leitura e análise dos artigos selecionados é fundamental ressaltar a relevância das alterações genéticas no surgimento e agravamento da doença de Alzheimer tanto precoce quanto tardio. Apesar da neurodegeneração estar relacionada diretamente com a cronicidade da ativação microglial, as proteínas defeituosas sintetizadas a partir dos genes alterados tem papel no desempenho desta célula, sendo essas proteínas as causas da estimulação do sistema imune neuronal. Enfatizando a variação no gene da apolipoproteína E que tem mostrado um papel não só na homeostase corporal, mas também na imunomodulação do processo inflamatório.

CONCLUSÃO

O surgimento da doença de Alzheimer está fortemente ligado a fatores ambientais e estilo de vida, porém, os fatores genéticos têm sido mostrados nos últimos tempos como essenciais para o início, agravamento e cronicidade do processo inflamatório. Os genes relacionados sofrem variações que desencadeiam processos inflamatórios e de imunomodulação, que no final devido a neurodegeneração, levam a doença de Alzheimer. Os principais genes descritos são: *APOE*, *MAPT* e *APP* (*PSEN* e *PSEN2*).

Apesar de todo o conhecimento gerado até o momento sobre a doença de Alzheimer e genes associados, ainda assim, mais estudos são necessários para entender melhor a relação da variação no gene *APOE* com o receptor *TREM2* da micróglia. E também, entender o porquê e quais são os motivos para alguns genes sofrerem essas modificações, são esses genes: *CD33*, *INPP5D*, *ABCA7*, *MS4A*, *HLA-DR1*, *CASS4*, *PICALM*, *BIN1*, *MAPT*, *CLU* e *CR1*.

A identificação dos genes envolvidos na doença de Alzheimer abre a perspectiva para o desenvolvimento de terapias gênicas com o intuito de melhorar o tratamento da doença de Alzheimer, que até o momento é paliativo. Os estudos em andamento ainda estão ocorrendo *in vitro*, sendo necessário mais pesquisas sobre, no entanto não deixa de ser um avanço científico e tecnológico no âmbito da neurodegeneração associada a modificações genéticas.

REFERÊNCIAS

- 1.Li L, Zeng F, Liu Y, Li H, Dong S, Peng Z, *et al.* CYP46A1 and the APOE ϵ 4 Allele Polymorphisms Correlate with the Risk of Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol* 2018;55:8179-87.
<https://doi.org/10.1007/s12035-018-0952-9>
- 2.Kolarik ML. Polimorfismos genéticos do gene APOE e sua relevância na doença de Alzheimer (Monografia). Brasília: Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília; 2017.
<https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/235/11723>
- 3.Riedel BC, Thompson PM, Brinton RD. Age, APOE and sex: Triad of risk of Alzheimer's disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016;160:134-47. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.03.012>
- 4.Silva MVF, Loures CMG, Alves LCV, Souza LC, Borges KBG, Carvalho M. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *J Biomed Sci* 2019;26:1-11.
<https://doi.org/10.1186/s12929-019-0524-y>
- 5.Bondi MW, Edmonds EC, Salmon DP. Alzheimer's disease: past, present, and future. *J Inter Neuropsychol Soc* 2017;23:818-31.
<https://doi.org/10.1017/S135561771700100X>
- 6.Lanfranco R, Manríquez-Navarro P, Avello L, Canales-Johnson A. Evaluación de la enfermedad de Alzheimer en etapa temprana: biomarcadores y pruebas neuropsicológicas. *Rev Med Chile* 2012;140:1191-200. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872012000900014>
- 7.Rubi S, Noguera A, Tarongí S, Oporto M, García A, Vico H, *et al.* Concordance between brain 18F-FDG PET and cerebrospinal fluid biomarkers in diagnosing Alzheimer's disease. *Rev Esp Med Nuclear Imagen Mol* 2018;37:3-8.
<https://doi.org/10.1016/j.remnie.2017.10.017>
- 8.Briggs R, Kennely SP, O'Neill D. Drug treatments in Alzheimer's disease. *Clin Med* 2016;16:247.
<https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-3-247>
- 9.Chan ES, Chen C, Soong TW, Wong B. Differential binding of human APOE isoforms to insulin receptor is associated with aberrant insulin signaling in AD brain samples. *Neuromol Med* 2018;20:124-32.
<https://doi.org/10.1007/s12017-018-8480-3>
- 10.Zallen DT. "Well, good luck with that": reactions to learning of increased genetic risk for Alzheimer disease. *Genet Med* 2018;20:1462-7. <https://doi.org/10.1038/gim.2018.13>
- 11.Shi Y, Holtzman DM. Interplay between innate immunity and Alzheimer's disease: APOE and TREM2 in the spotlight. *Nature Rev Immunol* 2018;18:759-72. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0051-1>
- 12.Corlier F, Hafzalla G, Faskowitz J, Kuller LW, Becker JT, Lopez OL, *et al.* Systemic inflammation as a predictor of brain aging: contributions of physical activity, metabolic risk, and genetic risk. *Neuroimage* 2018;172:18-129.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.027>

13. Pardo JV, Lee JT. Atypical Localization and Dissociation between Glucose Uptake and Amyloid Deposition in Cognitively-Normal APOE* E4 Homozygotic Elders Compared to Patients with Late-Onset Alzheimer's Disease. *eNeuro* 2018;5:ENEURO.0396-17.2018. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0396-17.2018>
14. Ulrich JD, Ulland TK, Mahan TE, Nystrom S, Nilsson KP, Song WM, et al. ApoE facilitates the microglial response to amyloid plaque pathology. *J Exp Med* 2018;215:1047-58. <https://doi.org/10.1084/jem.20171265>
15. Bartels T, Schepper S, Hong S. Microglia modulate neurodegeneration in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Science* 2020;370:66-9. <https://doi.org/10.1126/science.abb8587>
16. Yeh FL, Hansen DV, Sheng M. TREM2, microglia, and neurodegenerative diseases. *Trends Mol Med* 2017;23:512-33. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2017.03.008>
17. Vogel T, Murgoci AN, Hromádka T. Intersection of pathological tau and microglia at the synapse. *Acta Neuropathol Comm* 2019;7:1-25. <https://doi.org/10.1186/s40478-019-0754-y>
18. Golde TE, Streit WJ, Chakrabarty P. Alzheimer's disease risk alleles in TREM2 illuminate innate immunity in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2013;5:1-6. <https://doi.org/10.1186/alzrt178>
19. Dose J, Huebbe P, Nebel A, Rimbach G. APOE genotype and stress response—a mini review. *Lipids Health Dis* 2016;15:1-15. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0288-2>
20. Serrano-Pozo A, Das S, Hyman BT. APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol* 2021;20:8-80. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30412-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30412-9)
21. Hansen DV, Hanson JE, Sheng M. Microglia in Alzheimer's disease. *J Cell Biol* 2018;217:459-72. <https://doi.org/10.1083/jcb.201709069>
22. Griciuc A, Tanzi RE. The role of innate immune genes in Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurol* 2021;34:228. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000911>
23. Huang W, Bartosch AM, Xiao H, Maji S, Youth EHH, Flowers X, et al. An immune response characterizes early Alzheimer's disease pathology and subjective cognitive impairment in hydrocephalus biopsies. *Nature Comm* 2021;12:1-17. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25902-y>
24. Leng F, Edison P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? *Nature Rev Neurol* 2021;17:157-72. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-00435-y>
25. Newcombe EA, Camats-Perna J, Silva ML, Valmas N, Huat TJ, Medeiros R. Inflammation: the link between comorbidities, genetics, and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation* 2018;15:276. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1313-3>