INFLUÊCIA DOS FATORES EPIGENÉTICOS SOBRE O DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER DE INICIO TARDIO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

EDUARDA MUZZI TORRES LAGE; JÚLIA MILEIB DE CARVALHO; LARISSA MUZZI TORRES LAGE; MARIA EDUARDA REIS CORREA; PAULA ARAÚJO PESSOA SANTOS

RESUMO

Introdução: O tema deste artigo é relativamente recente, existindo ainda diversas dúvidas sobre o assunto. Os mecanismos epigenéticos abordados nesse artigo de revisão parecem contribuir para o aumento da suscetibilidade sobre o fenótipo de um indivíduo predisposto ao desenvolvimento da doença de Alzheimer na população e as reações com seus hábitos de vida e fatores ambientais. **Objetivos:** Recolher informações atuais sobre a influência de fatores ambientais, da atuação de mecanismos epigenéticos no aparecimento e desenvolvimento da Doença de Alzheimer (DA) de início tardio, sobre como alguns comportamentos/estilos de vida podem ser prejudiciais. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão da literatura em bases de dados, utilizando os descritores DeCS "Genética", "Doença de Alzheimer", "Epigenética", "Apolipoproteínas E (Apo-E)", "Repressão Epigenética", selecionando-se 12 artigos, além de um livro. **Resultados** As pesquisas mostraram uma ampla relação com os indivíduos portadores, principalmente, dos genes da apolipoproteína E (ApoE) com a doença de Alzheimer, se mostrando, portanto, um fator de risco para o desenvolvimento da doença. Assim, as alterações epigenéticas, por meio de estímulos ambientais e psicossociais, podem levar à expressão dos genes relacionados e assim afetar o fenótipo desses pacientes, originando então a DA. **Conclusão:** Atualmente, a mudança ou adoção de comportamentos, favorecem um retardamento da Doença de Alzheimer e uma melhor qualidade de vida. Por fim, o tema deste artigo é ainda uma área em pesquisa devido à sua ampla complexidade, sendo essencial mais investigações, no intuito de diminuir assim a taxa de mortalidade e a grande prevalência que esta doença tem na população idosa.

Palavras-chave: Genética; Epigenética; Doença de Alzheimer; Apolipoproteínas E; Repressão Epigenética

1. INTRODUÇÃO

1.1 Doença de Alzheimer (DA)

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa de caráter lento, progressivo e, até o momento, irreversível, que se manifesta por meio da perda gradual da cognição e da memória (Miranda, Mafalda Nunes da Silva, 2016). Histopatologicamente, a DA consiste em uma perda sináptica e morte neuronal nas regiões do cérebro relacionadas à cognição, como os córtex cerebral e entorrinal e o hipocampo (Sereniki, Adriana, 2008).

Além de progressiva, a DA é fatal, afeta principalmente indivíduos mais velhos, especialmente com idades superiores a 65 anos. A demência é uma das maiores causas de

DOI: 10.51161/conbrasau2023/18056

invalidez na velhice, sendo a DA a sua causa mais comum (DA SILVA, Milena Roberta Freire).

Portanto, a DA de início precoce (DAIP) e a DA de início tardio (DAIT) são as duas formas clínicas desta doença. A DA de início precoce é vista como uma forma rara, uma vez que representa menos de 1% da carga da doença, apresentando manifestações antes dos 60 anos e rápido curso clínico (LUCATELLI, 2009). Suas causas focam principalmente em indivíduos com uma mutação autossômica dominante que pode ocorrer em um de três genes: o gene precursor da proteína da β-amilóide no cromossoma
21 (21q21.3), o gene da presenilina-1 no cromossoma 14 (14q24.2) e o gene da presenilina-2 no cromossomo 1 (1q42.13) (MIRANDA, 2016).

Já a DAIT é mais comum entre os indivíduos com mais de 65 anos de idade (DA SILVA, Milena Roberta Freire), na qual ocorre maior influência de polimorfismo, termo esse caracterizado como uma variação mais frequente do que 1% na população (LUCATELLI, 2009). Sendo assim, suas causas centram-se principalmente no aumento da agregação e acumulação de placas de Aβ (beta-amiloides) e na existência do alelo ε4 da apoE, além que a apoE é responsável por regular a agregação de Aβ (MIRANDA, 2016).

1.2 Epigenética:

A epigenética estuda alterações relacionadas às funções dos genes herdadas durante o processo de divisão celular e, para ocorrerem, não modificam a sequência das bases nucleotídicas do DNA (Feinberg, 2001). Dessa forma, os fatores epigenéticos estão relacionados a eventos externos ao indivíduo que podem levar a alterações fenotípicas que serão, inclusive, transmitidas aos descendentes (MULLER, 2008).

Enquanto o genoma é invariável nas diferentes células de um indivíduo, o epigenoma pode sofrer alterações e induzir mudanças fenotípicas. Nesse sentido, a reversibilidade, os efeitos de posicionamento e a capacidade de agir em distâncias maiores do que um único gene são elementos da epigenética que a distinguem da genética convencional (MULLER, 2008).
São vários os estímulos ambientais que podem dar origem a alterações epigenéticas que levam ao surgimento e desenvolvimento da DA. Estudos recentes sugerem que estes estímulos e eventuais alterações epigenéticas são causas possíveis para o desenvolvimento da DA de início tardio (MIRANDA, 2016).

Os mecanismos pelos quais a epigenética influencia o funcionamento dos genes são três principais: a metilação de DNA, a modificação de histonas e do padrão de metilação do DNA e os RNA's não codificantes. Esses processos serão abordados adiante (item 3.2 - Mecanismos Epigenéticos).

O objetivo geral deste artigo de revisão bibliográfica é recolher informações atuais sobre como fatores ambientais influenciam no aparecimento e desenvolvimento da DA, por meio de mecanismos epigenéticos. Já em relação aos objetivos específicos, são, em primeiro lugar, oferecer uma visão objetiva acerca das causas genéticas relacionadas a DA de início tardio. Somado a isso, pretende-se abordar informações sobre como a epigenética modifica determinados genes relacionados a esse tipo de DA.

2. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão da literatura especializada na área com base nos bancos de dados MedLine, Scielo e Google Scholar. A busca foi realizada nas bases de dados citadas, por meio da análise de artigos utilizando os descritores DeCS (Descritores em Ciências da Saúde): Genética, Doença de Alzheimer, Epigenética, Apolipoproteínas E (Apo-E), Repressão Epigenética, porém, também foram incluídos sinônimos para ampliar o campo de busca. Foram

DOI: 10.51161/conbrasau2023/18056

selecionados trabalhos nos idiomas português, inglês e espanhol, conforme o período temporal estabelecido, sendo de 2008 a 2018, que se relacionavam tanto com a Epigenética quanto à DA e que possuíam gratuidade de acesso.

Dessa forma, foram obtidos 13 artigos que melhor se adequaram ao tema, demonstrando-se relevantes e atuais para a revisão do tema proposto. Ainda, incluiu-se o livro "Evolução Biológica: da pesquisa ao ensino" e revisões bibliográficas, a fim de enriquecer esse estudo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Genética do Alzheimer

Como citado anteriormente, a DA se apresenta de duas formas clínicas, a de início precoce (familiar) e a de início tardio (esporádico). A herdabilidade DA de início tardio é alta, cerca de 79%, porém, sua etiologia é complexa devido ao envolvimento de fatores genéticos e ambientais (DA SILVA, Milena Roberta Freire).

Os fatores genéticos para DA de início tardio, que é o foco deste trabalho, apresentam etiologia mais complexa, estando relacionados aos genes da apolipoproteína E (ApoE), localizado no cromossomo 19 (MIRANDA, 2016). Entretanto, esses fatores sozinhos não são suficientes para o desenvolvimento tardio de DA, de forma que eles dependem também de fatores ambientais e estilo de vida para ocasioná-la (KOLARIK, 2018).

A apolipoproteína E (ApoE) é uma proteína plasmática constituinte de algumas lipoproteínas. Ela possui como função manter a estrutura e regular o metabolismo das lipoproteínas, além de participar no transporte, absorção e redistribuição do colesterol entre os tecidos e os órgãos. Além disso, a apoE apresenta uma importante função no reparo de danos excessivos aos neurônios, por meio da redistribuição dos lipídios aos axônios e regenerando as células de Schwann, restabelecendo novamente as conexões sinápticas-dendríticas. O gene codificante dessa proteína situa-se no cromossomo 19 e tem três alelos principais, sendo o alelo ε4 o maior fator de risco genético conhecido para o desenvolvimento da DA de início tardio, uma vez que o mesmo é muito importante para a formação dessa proteína apoE. O alelo ε4 está relacionado, também, às placas Aß, aumentando sua produção ou prejudicando sua remoção, o que gera redução de neurônios no cérebro (KOLARIK, 2018).

É importante destacar que a presença do alelo ε4 não estabelece uma relação obrigatória de causalidade com a DA, ou seja, o risco de desenvolvimento da doença está relacionado, além da presença do alelo ε4, aos altos níveis de apoE no plasma, sendo esse fator independente do genótipo da proteína (BARROS, 2009). Assim, existem outros genes que influenciam a sensibilidade individual para a DA, embora a presença do alelo ε4 seja definitivamente um fator de risco para seu desenvolvimento.

3.2 Mecanismos Epigenéticos

Conforme visto no item 1.2, o epigenoma é dinâmico e variável, pois corresponde à cromatina e às proteínas associadas ao DNA (Muller, Henrique Reichmann, 2008). Assim, as modificações epigenéticas são herdadas, mas reversíveis, na estrutura da cromatina e na expressão dos genes, de forma que não alteram a sequência do DNA (Babiano, Paula Mayoral, 2019).

Os três principais mecanismos envolvidos nessas modificações epigenéticas são a metilação de DNA, a modificação de histonas e os RNA’s não codificantes, que geram as mudanças fenotípicas. Os dois primeiros interferem na regulação da transcrição pela cromatina por meio de mudanças na sua acessibilidade e por meio de modificações no DNA

DOI: 10.51161/conbrasau2023/18056

ou nos nucleossomos (Muller, Henrique Reichmann, 2008), já o último mecanismo atua sobre a expressão gênica. Dessa forma, pode-se dizer que algumas manifestações fenotípicas resultam de uma combinação de fatores genéticos e ambientais (Babiano, Paula Mayoral, 2019).

3.2.1 Metilação do DNA

A metilação do DNA consiste na adição de um radical metil (CH3) no carbono 5 da base nitrogenada Citosina, que é seguida por uma base Guanina (dinucleotídeo CpG), pela ação da família de enzimas de DNA metiltransferase (DNMTs).

A forma mais simples do controle da transcrição por meio do processo de metilação é através do bloqueio do acesso de fatores de transcrição ao sítio promotor, como a enzima RNA-polimerase, silenciando, dessa forma, o alelo metilado (DE OLIVEIRA, 2012). Portanto, a adição de radical metil pode inibir a ligação de fatores de transcrição aos seus sítios específicos, resultando na ausência de transcrição gênica, enquanto a desmetilação leva ao aumento da transcrição.

De forma indireta, também há possibilidade da metilação do DNA influenciar enzimas que afetam modificações de histonas, podendo interagir com proteínas que apresentam domínios de ligação à metilação e através da interação com histonas desacetilases (HDACs) ou H3K4 metiltransferases, inativando a configuração da cromatina ao redor do gene. (DE OLIVEIRA, 2012). A metilação do DNA também é controlada pela cromatina, através de modificações ou rearranjos dos nucleossomos, o que pode acabar reduzindo a ligação com fatores de transcrição e a RNA polimerase II (DE OLIVEIRA, 2012). Dessa forma, os mecanismos epigenéticos atuam na mudança da acessibilidade da cromatina para a regulação da transcrição.

3.2.2 Modificações das histonas

As modificações de histonas interferem na condensação da cromatina, uma vez que sua cauda amino terminal possui lisinas que são passíveis de modificações covalentes, pela ligação de grupos acetil e metil, permitindo ou não o acesso da maquinaria transcricional ao DNA, e dessa forma, contribuindo para a atividade transcricional ou levando ao silenciamento gênico (DE OLIVEIRA, 2012).

As duas modificações mais bem descritas pela literatura científica são a acetilação e a metilação de histonas. Tais processos são regulados por enzimas que atuam ativamente adicionando e removendo modificações covalentes nas proteínas histonas. As histonas acetiltransferases (HATs) adicionam grupos acetil, enquanto as histonas deacetilases (HDACs) atuam removendo esses grupos. Já as histonas metiltransferases (HMTs) adicionam grupos metil, e as histonas demetilases (HDMs) removem esses grupos específicos (DE OLIVEIRA, 2012).

De acordo com Vieira (2017), a acetilação de histonas neutraliza a característica básica da lisina, diminuindo a interação entre histona-DNA, e, por isso, está associada com o aumento da atividade gênica por meio da abertura da cromatina na região, possibilitando o acesso dos fatores transcricionais ao DNA, enquanto na desacetilação a cromatina adquire uma nova estrutura conformacional que desfavorece a iniciação transcricional, promovendo a condensação da cromatina e consequentemente uma maior dificuldade de transcrição. Já a metilação de histonas pode estar envolvida com a ativação ou supressão da expressão gênica, dependendo de certos fatores, como a posição da modificação na cauda do resíduo de aminoácido e da quantidade de grupos metil acrescentados, portanto, esses grupos metila interagem com as histonas formando nucleossomos que dificultam ou facilitam o acesso dos

DOI: 10.51161/conbrasau2023/18056

fatores transcricionais a determinadas regiões do DNA. Além disso, mesmo que sua função não esteja bem descrita, já foi evidenciado que a fosforilação é outra modificação que pode causar importantes influências na compactação da cromatina por meio da modificação de cargas.

3.2.3 RNA não codificante

Algumas modificações epigenéticas são mediadas por RNAs, podendo também ter influência na regulação gênica. Os RNA's não codificantes (ncRNA) são pequenos fragmentos de RNA (aproximadamente 18-25 nucleotídeos) que não codificam proteína, e existem diversos tipos, como os tRNA (RNA de transferência) e os rRNA (RNA ribossômico). Estudos demonstraram que pequenas moléculas de RNA não codificante podem ser direcionadas às regiões de sítios promotores de genes-alvos induzindo a modificação da cromatina e promovendo a modulação do estado de silenciamento gênico, e sugerem que eles podem também estar envolvidos na regulação transcricional, podendo ativar determinados genes quando ligados aos sítios promotores com baixo conteúdo GC (VIEIRA, 2017).

Contudo, os microRNA (miRNA) são os mais importantes em alterações epigenéticas, pois são o complemento inverso de outros genes mRNA (RNA mensageiro), e por isso, são capazes de inibir a expressão de um gene, podendo atuar influenciando a estabilidade genômica, a compartimentalização e a tradução deste (CORREIA, 2007).

3.3 Fatores Ambientais

Diversos estudos científicos visam elucidar a influência de fatores ambientais na expressão dos genes relacionados à DA. Dietas ricas em açúcares e gorduras, por exemplo, aumentam o risco de DA, bem como da obesidade e da diabetes tipo II (Christensen e Pike, 2019).

Paula et. al. (2019), em seu trabalho de revisão, apontou que, em indivíduos portadores de um dos alelos do APOE4, a obesidade aos 50 anos e o hábito de fumar são fatores relacionados à DA de início tardio. Além disso, segundo a autora, o gene da APOE4 é influenciado pela ingestão de álcool, de forma que seus portadores também estão susceptíveis à essa influência ambiental conforme seus hábitos de vida.

A prática de exercícios físicos também foi sugerida como um fator de interação com o genoma, novamente com o gene da APOE4. No mesmo trabalho de revisão supracitado, apontou-se que a reduzida prática de atividade física está associada ao maior risco de DA. Da mesma maneira, a interação desse gene com aspectos emocionais, como a perda de um ente querido na meia-idade, é apontada como um fator que aumenta a chance de deterioração cognitiva.

A autora destacou, ainda, a relação entre dietas com déficit de vitaminas do complexo B (B6, B9 e B12) com a fosforilação da proteína Tau. Foi demonstrado que o déficit dessas vitaminas resultou em uma diminuição da atividade da proteína fosfatase 2 (PP2A), que está envolvida com a desfosforilação da proteína Tau e com o aumento da atividade da glicogênio sintase quinase 3 beta (GSK-3beta). Essa última proteína, por sua vez, leva a um aumento da fosforilação da proteína Tau. Como resultado, a diminuição da atividade da PP2A gera uma hiperfosforilação da proteína Tau, que está intimamente relacionada à DA.

Outro fator ambiental apontado pela autora é a exposição a metais pesados, sendo o principal o chumbo (Pb). Diversos estudos apontam que a exposição ao chumbo para indivíduos em desenvolvimento (como recém-nascidos) leva a superexpressão de genes relacionados à DA, como o APP, que está diretamente ligado à formação de placas Aβ, e, consequentemente, ao maior risco de desenvolvimento da doença. Em contrapartida, quando a

DOI: 10.51161/conbrasau2023/18056

exposição ocorre com indivíduos de idade mais avançada, isso não ocorre. Além disso, exposições precoces ao chumbo também foram apontadas como causadoras de modificações epigenéticas por meio da metilação de DNA (diminuindo a atividade de algumas metil-transferases e aumentando a de outras) e da acetilação de histonas (diminuindo a atividade de uma acetilase chamada H3K9Ac) (Eid, et al. 2016).

Neste contexto, outro metal estudado foi o alumínio. Estudos realizados em 2016 por Singla e Dhawan indicaram que a exposição ao alumínio provocava uma diminuição da atividade da enzima acetilcolinesterase, o que afeta receptores de glutamato e de dopamina, gerando perda de memória espacial e de curto prazo, aumento dos níveis de ansiedade e diminuição da atividade motora. Ainda, esse metal mostrou elevar os níveis de hiperfosforilação da proteína Tau e da APP, importantes no processo de dano neural.

4. CONCLUSÃO

Considerando o envelhecimento da população em âmbito universal, a preocupação sobre doenças demenciais e neurodegenerativas cresce cada vez mais em perspectivas futuras. Fica evidente, após essa revisão bibliográfica, que a DA é uma condição multifatorial e sofre grande influência da Epigenética. O foco dado no estudo foi a DA de início tardio, uma vez que a de início precoce é considerada rara e não é influenciada epigeneticamente. Observa-se a existência de um grande número de pesquisas ainda em andamento, porém, os resultados obtidos são suficientes para mostrar que os mecanismos epigenéticos são capazes de atuar alterando a expressão dos genes e promovendo modificações significativas no DNA. Além disso, é marcante que a interação do indivíduo com fatores ambientais, sociais e estilo de vida podem contribuir para à DA, principalmente em pessoas que possuem genes predisponentes.

À vista disso, um ponto marcante desse estudo é evidenciar a possibilidade de intervenção sobre o processo da doença e redução do seu risco, uma vez que é possível controlar alguns fatores relacionados, modificando o estilo de vida e evitando maus hábitos, agindo na prevenção da doença.

REFERÊNCIAS

BARROS, Alessandra Chiele et al. Influência genética sobre a doença de Alzheimer de início tardio. Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo), v. 36, p. 16-24, 2009.

CHRISTENSEN, Amy; PIKE, Christian J. APOE genotype affects metabolic and Alzheimer-related outcomes induced by Western diet in female EFAD mice. The FASEB Journal, v. 33, p. 4054-4066, 2019.

CORREIA, JHR Dias; CORREIA, AA Dias. Funcionalidades dos RNA não codificantes (ncRNA) e pequenos RNA reguladores, nos mamíferos. REDVET. Revista Electrónica de Veterinaria, v. 8, p. 1-22, 2007.

DA SILVA, Milena Roberta Freire et al. ASPECTOS GENÉTICOS DA DOENÇA DE ALZHEIMER. PNAS. 2001;98(2):392-94.

DE OLIVEIRA, Jaqueline Carvalho. Epigenética e doenças humanas. Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, v. 33, n. 1, p. 21-34, 2012.

Eid, Bihaqi, Renehan e Zawia et al. Developmental lead exposure and lifespan alterations in epigenetic regulators and their correspondence to biomarkers of Alzheimer's disease.

DOI: 10.51161/conbrasau2023/18056

Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring, v. 2, p. 123-131, 2016

KOLARIK, Maitê Lôbo. Polimorfismos genéticos do gene APOE e sua relevância na doença de Alzheimer. 2018.

LUCATELLI, Juliana Faggion et al. Influência genética sobre a doença de Alzheimer de início precoce. Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo), v. 36, n. 1, p. 25-30, 2009.

MAYORAL BABIANO, Paula et al. Enfermedad de alzheimer y epigenética: una revisión bibliográfica. 2019.

MIRANDA, Mafalda Nunes da Silva. Para a compreensão do contributo da epigenética na doença de Alzheimer. 2016. Tese de Doutorado.

MULLER, HENRIQUE REICHMANN; PRADO, KARIN BRAUN. Epigenética: um novo campo da genética. Rubs, v. 1, p. 61-69, 2008.

SERENIKI, Adriana; VITAL, Maria Aparecida Barbato Frazão. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. Revista de psiquiatria do Rio Grande do Sul, v. 30, p. 0-0, 2008.

Singla, N., & Dhawan, D. K. (2016). Zinc Improves Cognitive and Neuronal Dysfunction During Aluminium-Induced Neurodegeneration. Molecular Neurobiology, 54(1), 406- 422.

VIEIRA, Gilberto Cavalheiro. Admirável mundo novo: epigenética. Evolução Biológica: da pesquisa ao ensino. Porto Alegre, Editora Fi, p. 177-212, 2017.

DOI: 10.51161/conbrasau2023/18056