

A cooperação entre fatores genéticos e epigenéticos na patogênese da Doença de Alzheimer

The cooperation between genetic and epigenetic factors in the pathogenesis of Alzheimer's disease

La cooperación entre factores genéticos y epigenéticos en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer

Recebido: 01/12/2022 | Revisado: 29/12/2022 | Aceitado: 17/01/2023 | Publicado: 20/01/2023

Gustavo Henrich Pereira Nunes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3155-8045>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: gustavohenrich@unipam.edu.br

Maria Fernanda Londe de Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1485-6574>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: mariafernanda123@unipam.edu.br

Priscila Capelari Orsolin

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7366-7437>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: priscilaco@unipam.edu.br

Resumo

O envelhecimento é um resultado inevitável da vida, caracterizado pelo declínio progressivo da função dos tecidos, órgãos e elevação do risco de mortalidade. Juntamente com o acréscimo da população idosa, observado nos últimos anos, verifica-se aumento na prevalência de doenças neurodegenerativas, como a Doença de Alzheimer (DA). O presente estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura com o intuito de identificar a influência de fatores genéticos e epigenéticos na patogênese da DA. A busca foi realizada durante os meses de setembro, outubro e novembro de 2022, considerando-se estudos publicados no período compreendido entre 2014 e 2022, nas seguintes bases de dados: BVS, PubMed MEDLINE, SCIELO, Google Scholar e EbscoHost. Atualmente, é muito claro que todas as características de um indivíduo não são determinadas apenas pelo DNA, mas pelo ambiente, estresse, estilo de vida e nutrição que desempenham papel vital na determinação da resposta de um organismo. Nesse sentido, mecanismos epigenéticos envolvem modificações estruturais e bioquímicas na cromatina, sem alterações na sequência de DNA, que desconfiguram o padrão de expressão de genes, afetando vários processos fisiológicos e patológicos. Logo, esse desequilíbrio na homeostase dos mecanismos epigenéticos são a base da expressão anormal de genes relacionados à plasticidade sináptica e à memória, áreas notadamente alteradas nas manifestações iniciais da DA. Dada a natureza reversível dos mecanismos epigenéticos, essas vias fornecem caminhos promissores para a terapêutica contra o declínio cognitivo e o melhor prognósticos para a doença.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Genética; Epigenética.

Abstract

Aging is an inevitable result of life, characterized by a progressive decline in the function of tissues and organs and an increased risk of mortality. Along with the increase in the elderly population, observed in recent years, there is an increase in the prevalence of neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's Disease (AD). The present study consists of an integrative literature review in order to identify the influence of genetic and epigenetic factors in the pathogenesis of AD. The search was carried out during the months of September, October and November 2022, considering studies published in the period between 2014 and 2022, in the following databases: VHL, PubMed MEDLINE, SCIELO, Google Scholar and EbscoHost. It is now very clear that all characteristics of an individual are not determined by DNA alone, but by environment, stress, lifestyle and nutrition that play a vital role in determining an organism's response. In this sense, epigenetic mechanisms involve structural and biochemical changes in chromatin, without alterations in the DNA sequence, which disfigure the expression pattern of genes, affecting several physiological and pathological processes. Therefore, this imbalance in the homeostasis of epigenetic mechanisms is the basis for the abnormal expression of genes related to synaptic plasticity and memory, areas that are notably altered in the initial manifestations of AD. Given the reversible nature of epigenetic mechanisms, these pathways provide promising avenues for therapy against cognitive decline and better prognosis for the disease.

Keywords: Alzheimer's disease; Genetics; Epigenetics.

Resumen

El envejecimiento es un resultado inevitable de la vida, caracterizado por una disminución progresiva de la función de los tejidos y órganos y un mayor riesgo de mortalidad. Junto al aumento de la población anciana, observado en los últimos años, se produce un aumento de la prevalencia de enfermedades neurodegenerativas, como la Enfermedad de Alzheimer (EA). El presente estudio consiste en una revisión integrativa de la literatura con el fin de identificar la influencia de factores genéticos y epigenéticos en la patogenia de la EA. La búsqueda se realizó durante los meses de septiembre, octubre y noviembre de 2022, considerando estudios publicados en el período comprendido entre 2014 y 2022, en las siguientes bases de datos: BVS, PubMed MEDLINE, SCIELO, Google Scholar y EbscoHost. Ahora está muy claro que todas las características de un individuo no están determinadas únicamente por el ADN, sino por el medio ambiente, el estrés, el estilo de vida y la nutrición que juegan un papel vital en la determinación de la respuesta de un organismo. En este sentido, los mecanismos epigenéticos involucran cambios estructurales y bioquímicos en la cromatina, sin alteraciones en la secuencia del ADN, que desfiguran el patrón de expresión de los genes, afectando diversos procesos fisiológicos y patológicos. Por tanto, este desequilibrio en la homeostasis de los mecanismos epigenéticos es la base de la expresión anormal de genes relacionados con la plasticidad sináptica y la memoria, áreas que se encuentran notablemente alteradas en las manifestaciones iniciales de la EA. Dada la naturaleza reversible de los mecanismos epigenéticos, estas vías brindan vías prometedoras para la terapia contra el deterioro cognitivo y un mejor pronóstico para la enfermedad.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer; Genética; Epigenética.

1. Introdução

No cenário atual, de acordo com o relatório de 2015 das Nações Unidas sobre o envelhecimento da população mundial, espera-se que o número de pessoas com 60 anos ou mais no mundo duplique nos próximos tempos, atingindo quase 2,1 bilhões de pessoas. O envelhecimento é um processo inevitável e irreversível caracterizado pelo declínio funcional progressivo dos organismos em nível molecular, celular e fisiológico. Juntamente com o aumento da população idosa, verifica-se aumento na prevalência de doenças neurodegenerativas. Nesse aspecto, a doença de Alzheimer (DA) tem a maior carga entre todas as doenças neurodegenerativas, com a prevalência de demência prevista para aumentar para mais de 115 milhões de casos em todo o mundo até 2050 (Khan *et al.*, 2020).

Por certo, a DA, descrita por Alois Alzheimer em um caso clínico de 1907, é o distúrbio neurodegenerativo mais comum na velhice, caracterizado pelo declínio progressivo da memória combinado com certos sintomas neuropsiquiátricos. Logo, é notório que, combinados com esses sinais identificam-se alterações patológicas, como presença de emaranhados neurofibrilares, placas senis e perda neuronal preferencial no hipocampo e córtex pré-frontal. O sintoma inicial mais proeminente é a perda de memória de curto prazo. À medida que a doença progride, surgem outros sintomas, como alterações de personalidade, apatia e problemas de linguagem (Kwakowsky *et al.*, 2018).

Ademais, essa doença é de origem multifatorial, com a presença de fatores biológicos, genéticos e ambientais interagindo entre si para agravar o estado clínico do paciente, sendo classificada de acordo com a idade de início da sintomatologia. Há a Doença de Alzheimer de Início Precoce (DAIP), que acomete pequena parcela da população e tem início antes dos 65 anos; geralmente associada a padrões mendelianos de herança, causados por mutações na proteína precursora de amiloide (APP) e genes de presenilina 1 e 2. Há também a Doença de Alzheimer de Início Tardio (DAIT), que acomete a maior parte dos casos de DA, com idade de início maior ou igual a 65 anos, cuja etiologia permanece incerta (Roubroeks *et al.*, 2017).

De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), a identificação da DA é iniciada com a verificação em relação a presença de transtornos neurocognitivos maiores (TNC). Por assim ser, estudos recentes demonstram que durante a progressão do DA existe a desregulação epigenética, envolvida na patogênese da doença por meio de mecanismos como a metilação do DNA, as modificações de histonas, a remodelação da cromatina e a regulação por RNA não codificante, tendo implicações críticas na saúde humana. Logo, essas alterações podem ocasionar distúrbios neurológicos, pois esses padrões epigenéticos possuem papel importante para o desenvolvimento e para o funcionamento cerebral (Berson *et al.*, 2018).

Considerando o exposto, esta revisão integrativa de literatura foi desenvolvida com o objetivo de identificar as influências genéticas e epigenéticas na progressão da Doença de Alzheimer, destacando a epidemiologia da doença, a fisiopatologia e suas manifestações clínicas. Ademais, houve um aprofundamento no conhecimento existente sobre as bases genéticas da DA, que hoje são complementadas pelas bases epigenéticas. Em razão das características da doença, do envelhecimento gradual da população e do grande número de estudos que têm sido feitos sobre a fisiopatologia da doença, é imprescindível realizar uma síntese dos conceitos e perspectivas atuais relacionadas à gênese da Doença de Alzheimer, uma vez que isso colabora para o desenvolvimento do aspecto terapêutico da doença.

2. Metodologia

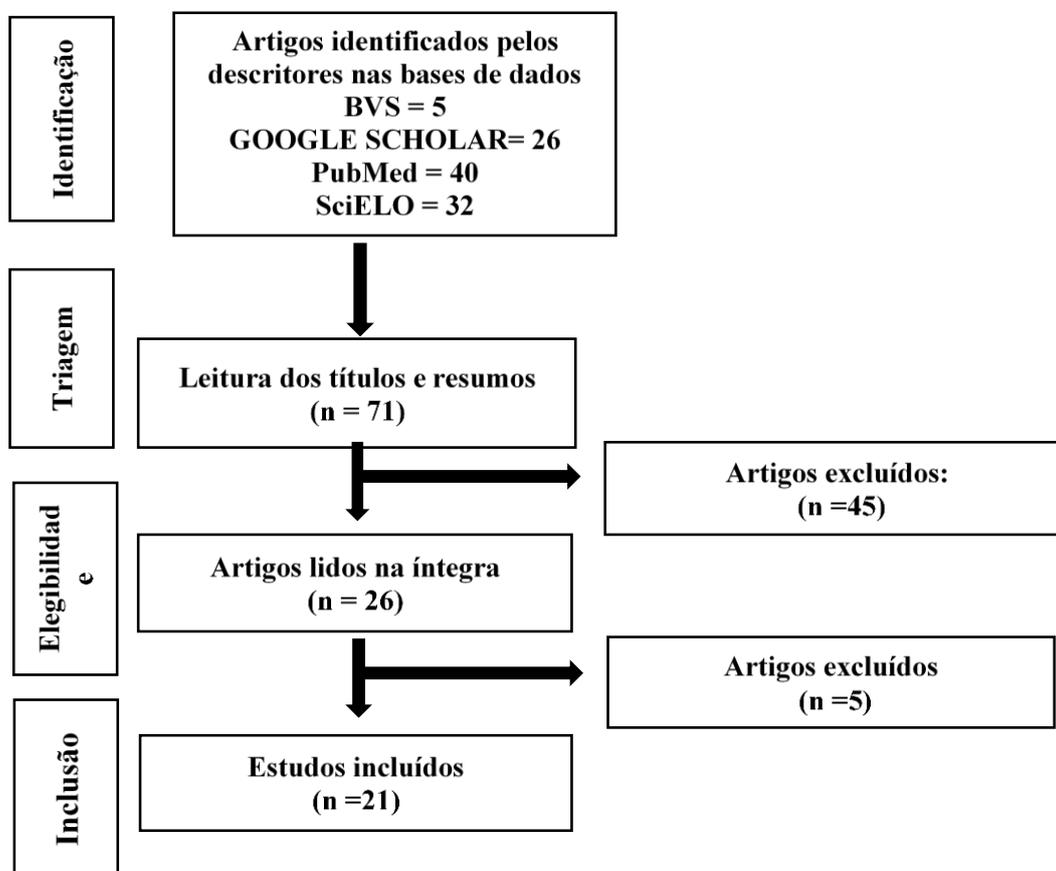
O presente estudo consiste em uma revisão integrativa de literatura sobre “A cooperação entre fatores genéticos e epigenéticos na patogênese da Doença de Alzheimer”. Para elaboração da questão de pesquisa da revisão integrativa, utilizou-se a estratégia PICO (Acrônimo para *Patient, Intervention, Comparison e Outcome*) (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007). Assim, a questão de pesquisa delimitada foi “Quais as perspectivas atuais em relação a influência de fatores genéticos e epigenéticos na patogênese da Doença de Alzheimer”? Nela, temos P= população idosa acometida pelo Doença de Alzheimer; I= interferência genética e epigenética na patogênese Doença de Alzheimer; C= não se aplica a pesquisa e O= perspectivas atuais da doença.

Para realização da busca nas bases de dados Biblioteca Virtual de Saúde (BVS); National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Eletronic Library Online (SCIELO), Google Scholar e EbscoHost foram utilizados os seguintes descritores: “Doença de Alzheimer”, “Epigenética”, “Genética no Alzheimer”, e seus correspondentes em inglês, com auxílio do operador booleano “AND”. A busca foi realizada nos meses de setembro, outubro e novembro de 2022. A estratégia de seleção dos artigos seguiu as seguintes etapas: busca nas bases de dados selecionadas; leitura dos títulos de todos os artigos encontrados e exclusão daqueles que não abordavam o assunto; leitura crítica dos resumos dos artigos e, posteriormente, leitura na íntegra dos artigos selecionados nas etapas anteriores. Foram encontrados 71 artigos, dos quais foram lidos os títulos e resumos publicados.

Como critérios de inclusão, limitou-se a artigos escritos em português e em inglês, publicados nos últimos oito anos (2014 a 2022), que abordassem o tema pesquisado e que estivessem disponíveis eletronicamente em seu formato integral. Foram excluídos artigos que não atendiam a proposta da pesquisa e artigos duplicados nas bases de dados. Após leitura criteriosa das publicações, 50 artigos não foram utilizados. Dessa forma, 21 artigos foram selecionados para a análise final e construção da revisão bibliográfica acerca do tema.

A Figura 1 demonstra o processo de seleção dos artigos por meio das palavras-chaves de busca e da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão citados na metodologia. O fluxograma leva em consideração os critérios elencados pela estratégia PRISMA.

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos primários adaptado do Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analyses (PRISMA) (PAGE, 2021).



Fonte: Adaptado do Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analyses (PRISMA) Page (2021).

3. Resultados

Dentre os artigos selecionados, é notório a presença de várias teorias para descrever a patogênese da Doença de Alzheimer (DA), assim são sinais típicos dessa patologia, o aparecimento de placas extracelulares a partir de acúmulos de filamentos insolúveis de beta amiloide (A β), emaranhados neurofibrilares intracelulares de proteína Tau hiperfosforilada e neuroinflamação. Os artigos incluídos nessa revisão, bem como as especificações concernentes à autoria, ano de publicação, título e achados principais estão descritos no Quadro 1, apresentado a seguir.

Quadro 1 – Mecanismos da Doença de Alzheimer nas publicações do período de 2014 a 2022.

Autor(es) e ano	Título	Achados principais
COCHRAN <i>et al.</i> (2014)	A hipótese dendrítica para a fisiopatologia da doença de Alzheimer.	A demência gerada pela DA associada à fatores genéticos, como a proteína Tau e a formação de placas A β afeta a integridade dendrítica, gerando \uparrow progressão da doença.
BARAGE <i>et al.</i> (2015)	Hipótese da cascata amiloide: Patogênese e estratégias terapêuticas na Doença de Alzheimer.	Placas A β (compostas por peptídeos obtidos das proteínas precursora amiloide) se depositam em diferentes regiões do cérebro, iniciando uma resposta inflamatória e imunológica que leva a morte celular e a degeneração.
HEPPNER <i>et al.</i> (2015)	Ataque imunológico: o papel da inflamação na Doença de Alzheimer.	A neuroinflamação pode ser gerada por células endoteliais, neurônios e oligodendrócitos, os quais liberam moléculas protetoras da inflamação contra a formação de placas A β , que são tóxicas ao cérebro.

FERREIRA-VIEIRA <i>et al.</i> (2016)	Doença de Alzheimer: visando o sistema colinérgico.	Existe o agravamento da DA devido a desregulação do Sistema Colinérgico, assim, há ↑ da acetilcolinesterase e ↓ da colina acetiltransferase, com uma depleção da acetilcolina e, conseqüentemente, ampliação de placas amiloides em toda superfície neuronal.
VALERO <i>et al.</i> (2016)	O estilo de vida molda o diálogo entre ambiente, micróglia e neurogênese adulta.	Relata a importância da dieta hipocalórica para neurogênese e o seu impacto positivo na evolução de doenças neurodegenerativas.
KANATSU <i>et al.</i> (2017)	Mecanismos moleculares dos fatores de risco na patogênese da Doença de Alzheimer.	Mutações no gene APOE, presenilina 1 e 2 e na proteína precursora amiloide tornam o indivíduo mais suscetível a DA.
VAKALOPOULOS <i>et al.</i> (2017)	Doença de Alzheimer: a hipótese serotoninérgica alternativa do declínio cognitivo.	O hipocampo, região responsável pela modulação da plasticidade cortical, em conjunto com o ↑ de serotonina, garantem a manutenção da memória; uma disfunção desta via gera prejuízos de recordação no paciente.
BERSON <i>et al.</i> (2018)	Regulação Epigenética em Doenças Neurodegenerativas.	Mutações em fatores associados à cromatina geram distúrbios neurológicos, como retardo mental, assim novas tecnologias destinadas a restaurar a dinâmica da cromatina e a expressão gênica adequada podem contribuir para inibir a progressão do Alzheimer.
CHEIGNON <i>et al.</i> (2018)	Estresse oxidativo e o peptídeo beta amiloide na Doença de Alzheimer.	O estresse oxidativo tem sido indicado na patogênese da DA precoce, assim esse mecanismo provoca alterações oxidativas no peptídeo Aβ, o que leva a oxidação lipídica e proteica da membrana celular, tornando-a permeável e suscetível a degeneração.
FENOGLIO <i>et al.</i> (2018)	Papel da Genética e da Epigenética na Patogênese da Doença de Alzheimer e Demência Frontotemporal.	RNAs codificadores são responsáveis pela regulação da função neuronal, logo com a sua desregulação há a evolução da patogênese da DA.
HAMPEL <i>et al.</i> (2018)	O sistema colinérgico na fisiopatologia e tratamento da doença de Alzheimer.	O sistema colinérgico está envolvido no processo de cognição, assim com a deposição da placa de substância amiloide acentua um déficit colinérgico, o qual é responsável pela alteração da permeabilidade da barreira hematoencefálica, podendo contribuir para a piora do quadro da doença.
ITTNER <i>et al.</i> (2018)	Tau dendrítica na Doença de Alzheimer.	A Tau hiperfosforilada se espalha gradualmente do sítio pós-sináptico para os dendritos e o corpo celular, logo esse processo resulta em disfunção sináptica, o que contribui para a perda da cognição.
KINNEY <i>et al.</i> (2018)	A inflamação como mecanismo central na doença de Alzheimer.	Com a desregulação do mecanismo GABAérgico na DA, há a perda do mecanismo inibitório na micróglia, o que gera a liberação de citocinas pró-inflamatórias e, conseqüentemente, ↑ formação de placa Aβ.
LIU <i>et al.</i> (2018)	A epigenética da Doença de Alzheimer: Fatores e implicações terapêuticas.	Modificações de histonas tem repercussão no conteúdo da cromatina, logo há um prejuízo na formação da memória e cognição.
RAJASEKHAR <i>et al.</i> (2018)	Progresso atual, desafios e perspectivas futuras de intervenções diagnósticas e terapêuticas na Doença de Alzheimer.	Por meio da autofagia, há a inibição do sistema de gerenciamento de resíduos celulares, logo emaranhados neurofibrilares tendem a gerar uma disfunção dos vacúolos autofágicos, o que contribui para a patogênese da DA.
STOCCORO <i>et al.</i> (2018)	Papel da epigenética na patogênese da Doença de Alzheimer.	Há influência da metilação do DNA mitocondrial na doença de Alzheimer, o que desencadeia um declínio bioenergético decorrente da disfunção mitocondrial.
HUANG <i>et al.</i> (2019)	A reentrada do ciclo celular controlada por CDT2 regula a patogênese da Doença de Alzheimer.	Na DA a apresentação hiperfosforilada da proteína Tau gera ↓ afinidade pelos microtúbulos e ↑ poder de aglutinação; ela é depositada no citosol, afetando a função celular normal, a transmissão sináptica e o transporte axonal, contribuindo para degeneração gradual da atividade cerebral.
SHARMA <i>et al.</i> (2020)	Doença de Alzheimer: conexão epigenética e fatores de risco associados.	Mutações no genes PSEN 1, PSEN2, e APP são apontados como causa da origem de DA precoce.
PERKOVIC <i>et al.</i> (2021)	Epigenética da Doença de Alzheimer.	Alterações no Sistema Nervoso Central devido a metilação do DNA constituem prejuízo na função cognitiva.

ZHANG <i>et al.</i> (2021)	Progresso atual, desafios e perspectivas futuras de intervenções diagnósticas e terapêuticas na Doença de Alzheimer.	Com o aumento da prevalência da Doença de Alzheimer, há a caracterização da maneira como ambiente pode atuar na neuroproteção do organismo.
GAO <i>et al.</i> (2022)	Epigenética na doença de Alzheimer.	Alterações na ubiquitinação podem resultar na deposição de A β na superfície do cérebro e levar a neurodegeneração, o que repercute em \downarrow metilação das histonas, que leva à disfunção da memória e \uparrow da fosforilação das histonas podendo estar relacionado ao fenômeno patológico da DA.

Fonte: Autoria própria (2022).

4. Discussão

Dentre os artigos selecionados é notório que a Doença de Alzheimer (DA) é apontada como a causa mais prevalente de demência na terceira idade. Diante disso, Sharma *et al.* (2020) caracterizam a DA como uma neurodegeneração progressiva e contínua do cérebro, especialmente no hipocampo, lobo temporal, lobos frontais e regiões do córtex frontal. Nesse sentido, essa patologia pode ter manifestações clínicas como demência, déficit de aprendizagem, disfunção cognitiva progressiva e apatia.

Segundo Zhang *et al.* (2021), a prevalência global da DA específica por idade, em mulheres, foi 1,17 vezes maior do que em homens e a taxa de mortalidade também apresentou maior número na população feminina. De acordo com Liu *et al.* (2018), esse tipo de demência pode ser classificada em DA de início precoce (DAIP), que desenvolve comprometimento cognitivo antes dos 65 anos, sendo associada a herança genética, o que causa mutações na proteína precursora de amiloide (APP) e genes de presenilina 1 e 2. Com efeito, Kanatsu *et al.* (2017) relatam que DA de início tardio (DAIT) gera comprometimento cognitivo após os 65 anos e possui maior quantidade de casos relacionados principalmente à idade e ao alelo E4 da apolipoproteína E (APOE4).

De acordo com Barage *et al.* (2015) e Cheignon *et al.* (2018), a patogênica da DA está associada à formação das placas senis, que são depósitos extracelulares do peptídeo β amiloide (β AP) e emaranhados neurofibrilares intracelulares constituídos principalmente por proteína Tau hiperfosforilada. Ademais, as placas A β são formadas e se depositam em diferentes regiões do cérebro; essas placas são reconhecidas como material estranho pelo cérebro, que desencadeia uma resposta inflamatória e imunológica pela ativação da micróglia e liberação de citocinas, que eventualmente levam à morte celular e a neurodegeneração.

Nesse contexto, Huang *et al.* (2019) afirmam que o peptídeo Tau é formado por proteínas neuronais microtubulares, tendo um domínio de ligação em seus microtúbulos, que são responsáveis pela manutenção da integridade do citoesqueleto. A hiperfosforilação da proteína Tau leva à desestruturação dos microtúbulos, gerando emaranhados neurofibrilares intracelulares. Somado a isso, o acúmulo de peptídeos beta amiloides depositados em placas senis compõe a hipótese da cascata amiloida. Após esse processo, a substância é depositada no citosol, deixando de contribuir para a estabilidade da célula normal, o que repercute na transmissão sináptica, no transporte de axônios e na tradução de sinal, repercutindo em danos a homeostase cerebral.

Cochran *et al.* (2014) e Hampel *et al.* (2018) relacionam o sistema colinérgico com a manutenção do processo de cognição; logo, devido a disfunção nesse complexo pode surgir a lesão sináptica em pacientes com DA. Sendo assim, a deposição de placas amiloides na superfície do cérebro pode acarretar degeneração dos neurônios colinérgicos do diencefalo. Além disso, Ferreira-Vieira *et al.* (2016) acrescentam que o déficit colinérgico também é responsável pela alteração da permeabilidade da barreira hematoencefálica, causando transporte errôneo de metabólitos. Desse modo, a expressão da colina acetiltransferase é reduzida e a da acetilcolinesterase (AChE) se torna aumentada, contribuindo para a depleção da acetilcolina e, por conseguinte, desencadeia a disfunção cognitiva.

Vakalopoulos *et al.* (2017) relatam que a serotonina está igualmente envolvida na patogênese da DA. Com a progressão da idade é notória uma perda de neurônios serotoninérgicos do tronco cerebral de pacientes acometidos pela doença, pois esses idosos apresentam menor quantidade desse neurotransmissor, o que afeta a plasticidade cortical e a memória. Logo, a entrada cortical serotoninérgica dos núcleos da rafe do mesencéfalo contribui para a modulação da plasticidade cortical e para formação da memória; uma disfunção nessa via gera perda de memória.

Kinney *et al.* (2018) repercutem que a neuroinflamação ocorre quando há dano tecidual causado principalmente por compostos neurotóxicos, o que gera um conjunto de reações dinâmicas e complexas com consequências protetoras que ativam as micróglias. Ademais, Heppner *et al.* (2015) relatam que a ativação crônica ou desregulada da micróglio em indivíduo portador de doença neurodegenerativa pode levar à produção de mediadores pró-inflamatórios e diversas espécies reativas de oxigênio (EROs) que atingem o tecido nervoso do Sistema Nervoso Central (SNC) provocando atrofia e redução dessa superfície.

Cheigon *et al.* (2018) tratam sobre o papel da disfunção mitocondrial e o estresse oxidativo na patogênese da DA precoce. Nesse sentido, a diminuição do nível de citocromo oxidase pode causar disfunção das mitocôndrias, com consequente hiperexcitação de glicogênio sintase quinase (GSK-3). Como resultado, há a superprodução de EROs, que provocam alterações oxidativas no próprio peptídeo A β , dificultando sua remoção e também gerando oxidação de lipídios e proteínas da membrana celular, o que a torna permeável e, portanto, suscetível à degeneração. Sob mesma ótica, Rajasekhar *et al.* (2018) indicam que o mecanismo de estresse oxidativo pode acarretar disfunção dos vacúolos autofágicos, com repercussão direta no processo de autofagia da célula, gerando assim dano a membrana neuronal devido a produção abundante de radicais livres.

Sob outro aspecto, é de suma importância abordar a influência epigenética na patogênese da DA. Com o contínuo progresso da pesquisa, o conceito de epigenética está em constante aprimoramento. A epigenética envolve alterações estruturais e bioquímicas na cromatina, sem alterações na sequência de DNA, que alteram o padrão de expressão de genes e afetam vários processos fisiológicos e patológicos (Gao *et al.*, 2022).

Nessa perspectiva, Sharma *et al.* (2020) defendem que todas as características de um indivíduo não são determinadas apenas pelo DNA, mas também pelo ambiente, estresse, estilo de vida e nutrição; todos esses fatores desempenham um papel vital na determinação da resposta de um organismo. Assim, a natureza (composição genética) e a criação (exposição) desempenham papéis igualmente importantes nas respostas observadas, tanto no nível celular quanto no organismo.

As modificações epigenéticas estão focadas na investigação de mecanismos capazes de influenciar a expressão de genes sem alterar a sequência do DNA, sendo as principais: a metilação e hidroximetilação do DNA; as modificações de histonas (metilação, acetilação, glicosilação, ubiquitinação, fosforilação); a remodelação da cromatina e os RNAs não codificantes (ncRNAs). Além disso, como no caso do DNA nuclear, a expressão do gene mitocondrial também é regulada por mecanismos epigenéticos, resultando em um crescente interesse em explorar a associação da epigenética mitocondrial (mitoepigenética) com a DA (Perkovic *et al.*, 2021).

Sob esse viés, segundo Valero *et al.* (2016) a cromatina é um conjunto de DNA genômico, proteínas histonas e fatores associados, logo pode ser alterada dinamicamente por várias modificações nessa superfície. As histonas são proteínas básicas que formam os blocos de construção dos nucleossomos; o código das histonas é muito complexo e inclui vários tipos de modificações covalentes, como acetilação, metilação, fosforilação e ubiquitinação. Essas modificações de histonas desempenham um papel vital no desenvolvimento da DA, podendo gerar prejuízos na formação e na cognição da memória.

No cérebro com DA, no nível subcelular, ocorre a desregulação de várias vias moleculares e sinalização intracelular, incluindo proteínas A β e Tau, plasticidade e homeostase sináptica, respostas imunes inflamatórias, metabolismo lipídico e bioenergético e estresse oxidativo e sua desregulação resulta de uma interação entre fatores genéticos, biológicos e ambientais.

Além disso, evidências crescentes mostraram que um desequilíbrio nos mecanismos epigenéticos pode ser a base da expressão anormal de genes relacionados à plasticidade sináptica e à memória na DA (Gao *et al.*, 2022).

Acerca dessa lógica, Stoccoro *et al.* (2018) e Perkovic *et al.* (2021) indicam que a metilação do DNA envolve a adição de um resíduo metil à cadeia de DNA com a ajuda de uma enzima conhecida como DNA metiltransferase. O sítio mais comum e frequente de metilação por esta enzima é o resíduo de citosina que leva à formação da 5-metilcitosina (5-mC) em um aglomerado de dinucleotídeos CpG. Outra modificação epigenética do resíduo de citosina, mediada por sua oxidação, é conhecida como hidroximetilcitosina (5-hmC), ambos se relacionam a distúrbios neurocognitivos como a D.A.

Diante dessa perspectiva Fenoglio *et al.* (2018) relatam que os RNAs não codificantes (ncRNAs) podem causar alterações na expressão gênica e na produção de proteínas, sendo então envolvidos na patologia de doenças demenciais. Além disso, a superexpressão de A β e A β -42 na DA pode aumentar os níveis de ncRNA da transcrição antisense de BACE1, levando à agregação de proteína amiloide, o que resulta no estado inflamatório crônico do indivíduo acometido pela DA.

Nesse ínterim, apesar do progresso da ciência, é bastante difícil diferenciar a DA de outras neuropatologias causadoras de demência. O diagnóstico é baseado na confirmação da perda de memória e dificuldades cognitivas, por meio de testes neurológicos como o Montreal Cognitive Assessment (MoCA) e o Mini-Mental Status Examination (MMSE). Além do que alguns biomarcadores podem ajudar a avaliar e marcar o progresso da patologia da DA, isso inclui níveis reduzidos de A β no líquido cefalorraquidiano (LCR) e detecção de depósitos de A β ou deposição de Tau no cérebro por imagem. Ou seja, a prática de análise epigenética ainda não é uma realidade no auxílio à detecção precoce da Doença de Alzheimer, o que tende a mudar nos próximos anos em virtude do avanço nos estudos com relação à epigenética (Perkovic *et al.*, 2021).

5. Considerações Finais

A alta prevalência de DA e seu grande impacto na capacidade funcional dos indivíduos afetados enfatizam a necessidade de aplicar terapias mais eficazes, capazes de interromper ou retardar a progressão do processo degenerativo e melhorar os sintomas da doença. Por conseguinte, diferentes mecanismos genéticos e epigenéticos desempenham papéis cruciais no desenvolvimento da patogênese da DA, existindo um grande potencial para usá-los como biomarcadores da doença ou como uma nova abordagem estratégica para o mapeamento do tratamento neurológico.

À medida que consideramos as mudanças globais na paisagem epigenética e na expressão gênica que ocorrem em doenças neurodegenerativas, será importante entender se a modulação da doença pode ser alcançada pela edição epigenética de genes específicos via medicina de precisão. Alternativamente, se a etiologia da doença envolve a desregulação de vários genes diferentes, estratégias globais para corrigir coletivamente os níveis de expressão global podem ser preferíveis ou necessárias.

Referências

- Barage, S. H., & Sonawane, K. D. (2015). Hipótese da cascata amiloide: Patogênese e estratégias terapêuticas na doença de Alzheimer. *Neuropeptídeos*. 52(1), 1-18.
- Berson, A., Nativio, R., Berger, S. L., & Bonini, N. M. (2018). Epigenetic Regulation in Neurodegenerative Diseases. *Trends In Neurosciences. Elsevier B.V.* 41(9), 587-598.
- Cheignon, C., Tomas M., Bonnefont-Rousselot, D., Faller, P., Hureau C., & Collin, F. (2017) Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. *Redox Biol.* 14(1), 450-464.
- Cochran, J. N., Hall A. M., & Roberson, E. D. (2014). The dendritic hypothesis for Alzheimer's disease pathophysiology. *Brain Res Bull.* 103(1), 18-28.
- Fenoglio, C., Scarpini, E., Serpente, M., & Galimberi, D. (2018). Role of Genetics and Epigenetics in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia. *Journal Of Alzheimer'S Disease.* 62(3), 913-932.
- Ferreira-Vieira, T. H., Guimaraes, I. M., Silva, F. R., & Ribeiro, R. M (2016). Alzheimer's disease: Targeting the Cholinergic System. *Curr Neuropharmacol.* 14(1), 101-115.

- Gao, X., Qiang, C., Hua, Y., Jie, T., & Zheng, T. (2022). Epigenetics in Alzheimer's Disease. *Frontiers In Aging Neuroscience*. 23(14), 91-106.
- Hampel, H., Mesulam, M. M., Cuello, A. C., Farlow, M. M., Giacobini, E., Grossberg, G. T., & Vergallo, A. (2018). The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain*. 141(7), 1917-1933.
- Heppner, F. L., Ransohoff, R. M., & Becher, B. (2015). Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 16(6), 358-372.
- Huang, F., Weng, M., Liu, R., Wang, J. Z., Schadt, E., Haroutunian, V., Katsel, P., & Wang, X. (2019). CDT2-controlled cell cycle reentry regulates the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 15(2), 217-231.
- Ittner, A., & Itner, L. M. (2018). Dendritic Tau in Alzheimer's Disease. *Neuron*. 99(1), 13-27.
- Khan, S., Barve, K. H., & Kumar M. S. (2020). Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol*. 18(11), 1106-1125.
- Kanatsu, K., & Tomita, T. (2017). Molecular mechanisms of the genetic risk factors in pathogenesis of Alzheimer disease. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 22(1), 180-192.
- Kinney, J. W., Shane, M. B., Murtishaw, A. S., Leisgang, A. M., & Cordeiro, B. T. (2018) Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 6(4), 575-590.
- Kwakowsky, A., Calvo-Flores, G. B., Govindpani, K., Waldvogel, H. J., & Faull, R. L. (2018). Gamma-aminobutyric acid A receptors in Alzheimer's disease: highly localized remodeling of a complex and diverse signaling pathway. *Neural Regen Res*. 13(8), 1362-1363.
- Liu, X., Jiao, B., & Shen, L. (2018). The Epigenetics of Alzheimer's Disease: factors and therapeutic implications. *Frontiers In Genetics*. 9(1), 12-25.
- Page, M. J. et al. (2021). The 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Research Methods and Reporting*.
- Perkovic, M. N., Paska, A. V., Konjevod, M., Kouter, K., & Pivac, N. (2021). Epigenetics of Alzheimer's Disease. *Biomolecules*. 11(2), 195-200.
- Rajasekhar, K., & Govindaraju, T. (2018). Perspectiva atual, desafios e perspectivas futuras de intervenções diagnósticas e terapêuticas na doença de Alzheimer. *RSC adv*. 8(2), 378-380.
- Roubroeks, J. A. Y., Smith, R. G., & Lunnon, K. (2017). Epigenetics and DNA methylomic profiling in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *Journal Of Neurochemistry*. 143(2), 158-170.
- Santos, C. M. C.; Pimenta, C. A. M.; & Nobre, M. R. C. (2007). The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 15(3),1-7.
- Sharma, V. K. Mehta, V., & Singh, T. G. (2020). Alzheimer's Disorder: epigenetic connection and associated risk factors. *Current Neuropharmacology*. 18(8), 740-753.
- Sen, P., Shah, P. P., Nativio, R., & Berger, S. L. (2016). Epigenetic Mechanisms of Longevity and Aging. *Cell*. 166(4), 822-839.
- Stoccoro, A., & Coppedè, F. (2018). Role of epigenetics in Alzheimer's disease pathogenesis. *Neurodegenerative Disease Management*. 8(3), 181-193.
- Valero, J., Paris, I., & Sierra, P. (2016). Lifestyle Shapes the Dialogue between Environment, Microglia, and Adult Neurogenesis. *ACS Chem Neurosci*. 7(4), 442-453.
- Vakapoulos, C. (2017). Doença de Alzheimer: A Hipótese Serotônica Alternativa do Declínio Cognitivo. *Jornal da Doença de Alzheimer*. 60(3), 859-866.
- Zhang, X. X., Tian, Y., Wang, Z. T., Ma, Y. H., Tan, L., & Yu, J. T. (2021). A Epidemiologia dos Fatores de Risco Modificáveis e Prevenção da Doença de Alzheimer. *O Jornal de Prevenção da Doença de Alzheimer*. 8(3), 313-321.