

## O DNA DE ALZHEIMER

Paulo Cesar Naoum, BmSc, PhD

Diretor da Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto, SP, Brasil

Atualmente, se sabe que a degeneração dos neurônios dos pacientes com a doença de Alzheimer se inicia antes da formação das placas gelatinosas que interferem nas comunicações entre os neurônios. Essa degeneração é causada por uma proteína anormal, conhecida por *amilóide-beta*, que ataca as estruturas que fazem contatos entre os neurônios, as sinapses cerebrais. A interrupção desses contatos prejudica a comunicação neurotransmissora entre os neurônios, dando início à neurodegeneração. Portanto as placas gelatinosas são formadas por produtos dos restos celulares dos neurônios, associados com a proteína *amiloide-beta*. Acredita-se que há outras proteínas que causam lesões nos neurônios e nas sinapses e entre essas destacam-se as *presilinas 1 e 2*, a *apolipoproteína E* e a *sortilina*. As recentes descobertas científicas revelaram que:

\*A manifestação clínica da doença de Alzheimer aumenta na razão direta do envelhecimento;

\*Aproximadamente 3% das pessoas entre 65 e 74 anos de idade têm probabilidade de desenvolver a doença;

\*Entre as pessoas de 75 a 84 anos de idade a probabilidade aumenta para 20%;

\*Além de 85 anos de idade, as chances de uma pessoa padecer da doença de Alzheimer é de 47%

A origem dessa doença neurodegenerativa ainda está sendo estudada, mas podemos resumi-la em três grupos básicos: adquirida durante a vida da pessoa, congênita durante o processo de gestação, e genética transmitida de geração para geração.

As formas adquiridas da doença de Alzheimer geralmente são associadas às inflamações que ocorreram no cérebro, com prejuízo ao metabolismo dos neurônios. Várias causas podem estar relacionadas com inflamações do cérebro, por exemplo: traumatismo craniano em alguma fase da vida, isquemia cerebral, defeitos vasculares cerebrais, colesterol cronicamente elevado, diabetes mellitus e infecções crônicas.

A forma congênita se deve à transmissão de uma alteração cromossômica da mãe para o feto, durante a gestação. Essa anormalidade genética é conhecida por *trissomia do cromossomo 21*, ou seja, ao invés de a pessoa ter um par desse cromossomo, nessa doença genética ela tem três cromossomo 21. Essa situação é comum na síndrome de Down, e está comprovado que todas as pessoas com a

*trissomia do cromossomo 21*, que tenha mais de 45 anos de idade, desenvolvem a doença de Alzheimer pré-senil.

Por fim, a tendência genética da doença de Alzheimer pode estar ligada à manifestação anormal de um ou mais entre os cinco genes, até agora identificados. As moléculas de DNA desses genes se alteram à medida em que ocorrem o envelhecimento temporal da pessoa e de seus neurônios. Os cinco genes que podem sofrer mutações relacionados com a doença de Alzheimer, são os seguintes:

- 1) Gene produtor da proteína *amiloide-beta*, no cromossomo 21;
- 2) Gene produtor da proteína *presilina-1*, no cromossomo 14;
- 3) Gene produtor da proteína *presilina-2*, no cromossomo 1;
- 4) Gene produtor da *apolipoproteína E*, no cromossomo 19;
- 5) Gene produtor da proteína *sortilina-1 (SORL-1)*

Entretanto é fundamental que se esclareça que a forma adquirida é a mais prevalente, seguida da tendência hereditária e, por fim, a congênita. Além disso, podem ocorrer duas situações concomitantes, por exemplo, mutação no gene produtor da proteína *amiloide-beta* associado com colesterol cronicamente elevado. Inúmeros estudos apontam que, além das alterações dos cinco genes acima, há outros genes que, ao se tornarem alterados, poderão, também, desencadear a doença de Alzheimer.

Embora seja possível avaliar a tendência genética por análises de biologia molecular das mutações nos cinco genes apresentados, há de se considerar que efeitos epigenéticos induzidos por traumatismos cranianos, infecções crônicas, diabetes mellitus, etc. podem influenciar na precocidade da doença.

#### Referências Bibliográficas

Canevari L, Clark J B – Alzheimer's disease and cholesterol: the fat connection. *Neurochem Res*, 32: 739-750, 2007.

Naoum P C – Em Nome do DNA. Editora Livraria Médica Paulista, São Paulo, 2010, cap. 15, pp: 117-123.

Selkoe D J – Alzheimer's disease a synaptic failure. *Science*, 298: 789-791, 2002.

Smith M – Translational research in genetics and genomics. Oxford University Press, Inc, New York, 2008, 220 pg.