

Marcadores biológicos: doenças cognitivas e alterações neurodegenerativas no envelhecimento

Biological markers: cognitive diseases and neurodegenerative changes in aging

Marcadores biológicos: enfermedades cognitivas y cambios neurodegenerativos en el envejecimiento

Spencer Luiz Marques Payão

RESUMO: A demência mais comum é a Doença de Alzheimer (DA), uma afecção neurodegenerativa, progressiva, de aparecimento insidioso e que não tem cura. Devido ao grande impacto da DA na vida dos acometidos e seus familiares, alguns ensaios com especificidade entre 80-95% indicam resultados promissores dos biomarcadores líquóricos tau total e fosforilada e peptídeo A β 42 para diagnóstico de DA. Essa abordagem pode se transformar futuramente não só quanto ao aspecto de diagnóstico, mas também quanto à terapêutica.

Palavras-chave: Envelhecimento; Marcadores biológicos; Demência; Doença de Alzheimer.

ABSTRACT: *Alzheimer's disease (AD) is the most common dementia; a condition that is neurodegenerative, progressive, insidious and has no cure. Considering the great impact of AD on the lives of the affected and their families; some tests with specificity between 80-95% indicate promising results of the total and phosphorylated liquor biomarkers and A β 42 peptide for diagnosing AD. This approach may change in the future not only in terms of diagnosis, but also in therapy.*

Keywords: *Aging; Biological Markers; Dementia; Alzheimer's disease.*

RESUMEN: *La demencia más común es la enfermedad de Alzheimer (EA), una enfermedad neurodegenerativa, progresiva e insidiosa que no tiene cura. Debido al gran impacto de la EA en la vida de los afectados y sus familias, algunas pruebas con especificidad entre el 80-95% indican resultados prometedores de los biomarcadores de licor total y fosforilado y del péptido Aβ42 para el diagnóstico de EA. Este enfoque puede cambiar en el futuro no solo en términos de diagnóstico, sino también en términos de terapia.*

Palabras clave: *Envejecimiento; Marcadores biológicos; Locura; Enfermedad de Alzheimer.*

Introdução

Uma, em cada quatro pessoas, no fim do século XXI, terá mais de 60 anos. Nenhum estrato da população mundial cresce tão rápido quanto o dos idosos, segundo um relatório publicado pela ONU. Atualmente, eles correspondem a 12% dos habitantes do planeta (901 milhões de pessoas). Em 2050, serão 21,6% (2,1 bilhões). Cinco décadas depois, chegarão a 28,5% (3,2 bilhões).

O envelhecimento ocorrerá em diversos locais do planeta, começando pela Europa, cujos 34% da população terão mais de 60 anos até 2050. Na mesma década, esta faixa etária representará 25% dos asiáticos e latinoamericanos — atualmente, eles correspondem a menos de 12% dos habitantes nessas regiões.

O mundo está passando por um processo de envelhecimento sem precedentes. No ano de 2014, 46 milhões de pessoas viviam nos Estados Unidos com 65 anos ou mais, representando 15% da população total. Este número é projetado para ser de 74 milhões em 2030, representando 21% a população total dos EUA (Older Americans, 2016).

Muitas doenças estão fortemente relacionadas ao envelhecimento, como as cardiovasculares, musculoesqueléticas e neurológicas. Por exemplo, o AVC é a principal causa de morbimortalidade nos Estados Unidos, onde aproximadamente 795.000 pessoas sofrem um Acidente Vascular Encefálico (AVE) a cada ano, e o risco de acometimento deste, duplica a cada década após os 55 anos.¹

¹ Recuperado em 27 outubro, 2017, de: www.strokecenter.org.

As demências e as doenças neurodegenerativas

A demência é uma síndrome neurodegenerativa caracterizada pelo declínio progressivo da capacidade cognitiva, causando déficits de memória, linguagem, funções executivas e visuoespaciais que podem interferir na independência do indivíduo. (Arahamian, Martinelli, & Yassuda, 2009).

Estima-se que há 47 milhões de indivíduos com demência no mundo, com poucas ações preventivas e de tratamento limitado, considerando-se um grupo de doenças sem cura estabelecida (Cations, Radisic, Crotty, Kate, & Laver, 2018).

Altamente prevalente em idosos, há evidências de que somente 10% (em países subdesenvolvidos) e 50% (em países desenvolvidos) de todos os casos de demência sejam diagnosticados (Prince, *et al.*, 2016). Sabe-se que a prevalência da demência aumenta exponencialmente a partir dos 65 anos, partindo de 0,7% entre 60 e 64 anos, passando para 5,6% entre 70 e 79 anos, e chegando a 38,6% nos nonagenários (Arahamian, Martinelli, & Yassuda, 2009). Seguindo este raciocínio, o aumento da longevidade em várias populações ao redor do mundo leva também ao aumento global de casos de demência. Em 2015, foi estimado em 47 milhões o número de pessoas vivendo com demência no mundo, com uma previsão de que, em 20 anos, este número poderia dobrar. Este quadro se configura como um problema de saúde pública, não só em países de baixa renda, mas também em países desenvolvidos, onde a demência é a quinta causa mais frequente de morte, já que pacientes portadores de demências se tornam dependentes, necessitando de muitos cuidados, com considerável impacto na vida familiar, e gastos aos serviços de saúde e serviços sociais. Estima-se que, em 2050, a demência e a DA custarão só aos Estados Unidos, algo ao redor de 1 trilhão de dólares (Dolgin, 2016).

Os tipos mais comuns de demência são: Doença de Alzheimer (DA) que representa entre 50% - 75% dos casos; e a Demência Vascular (DV) (20%), seguidas por Demência por Corpúsculos de Levy (5%); e Demência frontotemporal (5%) (Lo Coco, Lopez, & Corrao, 2016).

Marcadores biológicos na doença de Alzheimer

A DA é responsável por um processo lento e crônico de degeneração neuronal, comprometendo os portadores e prejudicando muitas funções ao longo dos anos.

Apesar dos sintomas clínicos eclodirem em idosos, ainda não há informações suficientes, evidenciando quais mecanismos fisiopatológicos iniciam-se décadas antes dos achados clínicos, gerando um indivíduo prodrômico ou pródromo denominado comprometimento cognitivo leve (CCL) (Beyer, Schnabel, & Kazmierczak, 2019). O pródromo da DA, ou CCL, caracteriza-se por início das alterações que desencadeiam um distúrbio cognitivo clínico leve e sintomático, porém que não preenche os quesitos tanto para DA como para o envelhecimento normal.

Esse transtorno é classificado em amnésico e não amnésico, de acordo com o comprometimento da memória, sendo que aqueles com CCL amnésico apresentam maior probabilidade de evoluírem para o quadro demencial de DA, com taxa de conversão entre 4 e 25%.

Vale destacar que o CCL não está exclusivamente relacionado à DA, podendo associar-se a outros quadros clínicos como traumas, doenças cardiovasculares e depressão. Entretanto, pesquisas mostram uma correlação mais efetiva entre o subtipo de CCL, possível etiologia e evolução, principalmente entre o CCL amnésico/DA, o qual apresenta etiologia potencialmente degenerativa, cujos acometidos possuem maior probabilidade de evoluírem para DA (Lewczuk, *et al.*, 2018).

Nos últimos anos, muito empenho foi disponibilizado na tentativa de identificar um biomarcador neuropatológico, bioquímico ou genético para doenças neurodegenerativas, destacando-se o fato de que a maioria destas não apresenta cura e são progressivas e irreversíveis, causando quadros extremamente complexos e graves, como a DA.

Os principais achados patológicos da DA são as placas senis amiloides extracelulares, compostas por depósito de peptídeo A β 40 e 42, e os emaranhados neurofibrilares intracelulares, decorrentes da hiperfosforilação da proteína tau (Fossati, *et al.*, 2019). Estes dois eventos combinados resultam na perda de células neuronais e, conseqüentemente, o déficit funcional das sinapses e atrofia do parênquima cerebral, culminando na demência. A dosagem destas proteínas no líquido é a principal abordagem atualmente estudada para novas abordagens no diagnóstico dos quadros de CCL e DA (Fossati, *et al.*, 2019).

Considerando-se os avanços dos ensaios com biomarcadores e a fisiopatologia do CCL e DA, justifica-se a pesquisa destes para a diagnóstico precoce, isso principalmente para aqueles que preenchem os critérios para CCL combinados com análise do líquido com

alterações características, dessa forma predizendo a evolução do CCL para DA severa (Hahman, *et al.*, 2019).

Imprescindível evidenciar que, apesar dos estudos em curso apresentarem sensibilidade e especificidade entre 80-92%, biomarcadores dentro dos níveis da normalidade não descartam a DA e ainda podem estar associados a outras enfermidades, como Parkinson, depressão e esclerose lateral amiotrófica (Hahman, *et al.*, 2019).

Marcadores genéticos da doença de Alzheimer (DA)

A Doença de Alzheimer é a causa mais comum de demência caracterizada primeiramente pelo patologista Alois Alzheimer em 1907, e trata-se de uma afecção neurodegenerativa irreversível e progressiva, de aparecimento insidioso que leva à diminuição da cognição e perda de memória. Em geral, a DA de acometimento tardio, de incidência após os 60 anos de idade, ocorre de forma esporádica (90-95% dos casos), enquanto que a DA de acometimento precoce, de incidência antes dos 50 anos, mostra a recorrência familiar (Cacquevel, Lebourrier, Chéenne, & Vivien, 2004; Williamson, Goldman, & Marder, 2009).

A etiologia da DA é complexa (Williamson, Goldman, & Marder, 2009), mas há evidências de que mutações em pelo menos quatro diferentes locos genéticos que podem conferir susceptibilidade inerente à doença de Alzheimer: DA1 é causada pela mutação no gene da proteína precursora do β -amiloide localizada no cromossomo 21; DA2 é associada com o alelo *ApoE4* no cromossomo 19; DA3 é causada pela mutação no gene da presenilina 1 localizada no cromossomo 14 que codifica uma proteína transmembrana integral com pelo menos sete domínios transmembrana, e a DA4 é causada pela mutação do gene da presenilina 2 localizada no cromossomo 1 (Roher, *et al.*, 2009).

Nosso grupo, que atua no Laboratório de Genética do Hemocentro, Faculdade de Medicina de Marília (Famema), Marília, SP, Brasil, vem desenvolvendo projetos envolvendo aspectos genéticos do envelhecimento e da doença de Alzheimer há mais de 20 anos; sempre com o importante apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP, e utilizando "preferencialmente" amostras de sangue de pacientes com a Doença de Alzheimer (DA). Dentre um dos subprojetos de pesquisa, verificou-se uma diminuição na atividade dos genes ribossômicos e relações com polimorfismos de outros genes como, por exemplo, algumas citocinas pró-inflamatórias. Nesse parâmetro foram mais de 28 publicações em periódicos internacionais de impacto considerável.

No entanto, mais recentemente, visando a um salto tecnológico de nosso citado Laboratório, passamos do estudo de polimorfismos para estudos de expressão gênica correlacionando genes específicos a DA e outros candidatos, mas como um aspecto original e inovador para o grupo, incluindo-se amostras de cérebro de pacientes com a patologia e controles por meio de colaboração com o *Bell Canada Brain Bank – Douglas Hospital Research Centre*, de Montreal Quebec, Canadá. Trata-se de um estudo colaborativo internacional de suma importância, envolvendo 250 amostras de quatro regiões distintas do cérebro de pacientes com DA e controles (hipocampo, córtex entorrinal, córtex auditivo e cerebelo).

Observamos diferença estatisticamente significativa da expressão dos genes *APP*, *PRP1*, *GRIN2B*, *INSR* e *IDE*. Destes, vale destacar que os genes *LRP1* (que interagem com o domínio citoplasmático da *APP*) e o *INSR*, o gene receptor de insulina) apresentaram um aumento da expressão gênica nas quatro regiões estudadas no grupo de pacientes com a DA, em relação ao grupo-controle. Foi observada uma diminuição da expressão do gene *GRIN2B*, e um aumento da expressão dos genes *IDE* e *PSEN1*, quanto à presença do genótipo 3/4. O desenvolvimento desta abordagem certamente abrirá novas perspectivas para a caracterização de fatores envolvidos na regulação gênica, e a obtenção de possíveis marcadores para a doença de Alzheimer e, quem sabe, de estratégias terapêuticas. Por fim, essa abordagem, sem dúvida, é uma das peças do quebra-cabeças, para uma futura aplicação terapêutica da doença de Alzheimer, cuja "(...) importância do conhecimento da relação funcional entre genes que participam dos mecanismos etiopatogênicos de uma entidade nosológica complexa como a DA é de extrema importância".² Este pode ser o caminho a ser trilhado, e não exclusivamente, ou somente a descrição de novos genes envolvidos com a doença que, apesar de não ser menos importante, há necessidade de abertura de novos focos de estudo.

Referências

Aprahamian, I., Martinelli, J. E., & Yassuda, M. S. (2009). Doença de Alzheimer: revisão da epidemiologia e diagnóstico. *Rev Bras Clin Med*, 7(6), 27-35. Recuperado em 01 julho, 2019, de: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2009/v7n1/a27-35.pdf>.

² Recuperado em 30 dezembro, 2019, de: <http://seer.upf.br/index.php/rbceh/article/download/9768/114115041/>.

- Beyer, L. Schnabel, J., & Kazmierczak, P. (2019). Neuronal injury biomarkers for assessment of the individual cognitive reserve in clinically suspected Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin*, *24*, 101949. Recuperado em 01 julho, 2019, de: DOI: 10.1016/j.nicl.2019.101949.
- Cacquevel, M., Lebeurrier, N., Chéenne, S., & Vivien, D. (2004). Cytokines in neuroinflammation and Alzheimer's disease. *Current drug targets*, *5*(6), 529-534. Recuperado em 01 julho, 2019, de: DOI: 10.2174/1389450043345308.
- Cations, M., Radisic, G., Crotty, M., Kate, E., & Laver, K. E. (2018). What does the general public understand about prevention and treatment of dementia? A systematic review of population-based surveys. *PLoS One*, *13*(4), 1-18. Recuperado em 01 julho, 2019, de: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0196085&type=printable>.
- Dolgin, E. (2016). How to defeat dementia. *Nature*, *539*(7628), 156-158. Recuperado em 01 julho, 2019, de: DOI: 10.1038/539156a.
- Fossati, M., Assendorp, N., Gemin, O., Colasse, S., Dingli, F., Arras, G., Loew, D., & Charrier, C. (2019). Trans-Synaptic Signaling through the Glutamate Receptor Delta-1 Mediates Inhibitory Synapse Formation in Cortical Pyramidal Neurons. *Neuron*, *104*, 1-14. Recuperado em 01 julho, 2019, de: DOI: 10.1016/j.neuron.2019.09.027.
- Rahman, T., Skupin, A., Falcke, M., & Taylor, C. W. (2009). InsP3R channel gating altered by clustering? *Nature*, *458*, 655-659. Recuperado em 01 julho, 2019, de: <file:///C:/Users/Dados/AppData/Local/Temp/falcke2011naturereply.pdf>.
- Lewczuk, P., *et al.* (2018). Cerebrospinal fluid and blood biomarkers for neurodegenerative dementias: an update of the Consensus of the Task Force on Biological Markers in Psychiatry of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry. *The World Journal of Biological Psychiatry*, *19*(4), 244-328. Recuperado em 01 julho, 2019, de: DOI: 10.1080/15622975.2017.1375556.
- Lo Coco, D., Lopez, G., & Corrao, S. (2016). Cognitive impairment and stroke in elderly patients. *Vascular Health and Risk Management*, *12*, 105-116. Recuperado em 01 julho, 2019, de: DOI: 10.2147/VHRM.S75306.
- Older Americans. (2016). *Key indicators of well-being*. Federal Interagency Forum on Aging-Related Statistics. Washington, DC. Recuperado em 01 julho, 2019, de: <https://agingstats.gov/docs/LatestReport/Older-Americans-2016-Key-Indicators-of-WellBeing.pdf>.
- Prince, M., Comas-Herrera, A., Knapp, M., Guerchet, M., & Karagiannidou, M. (2016). *World Alzheimer Report 2016: improving healthcare for people living with dementia: coverage, quality and costs now and in the future*. Recuperado em 01 julho, 2019, de: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2016.pdf>.
- Rahman, M. R., Islam, T., Zaman, T., Shahjaman, M., Md. Karim, R., Huq, F., Quinn, J. M. W., Holsinger, D. R. M., Gov., E., & Moni, M. A. (2020). Identification of molecular signatures and pathways to identify novel therapeutic targets in Alzheimer's disease: Insights from a systems biomedicine perspective. *Genomics*, *112*(Issue 2), 1290-1299. Recuperado em 01 julho, 2019, de: <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2019.07.018>.

Roher, A. E., Esh, C. L., Kokjohn, T. A., Castaño, E. M., Van Vickle, G. D., Kalback, W. M., Patton, L. R., Luehrs, D. C., Daus, I. D., Kuo, Y-M., Emmerling, M. R., Soares, H., Quinn, J. F., Kaye, J., Connor, D. J., Silverberg, N. B., Adler, C. H., Seward, J. D., Beach, T. G., & Sabbagh, M. N. (2009). Amyloid beta peptides in human plasma and tissues and their significance for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 5(1), 18-29. Recuperado em 01 julho, 2019, de: DOI: 10.1016/j.jalz.2008.10.004.

Vanderstichele, H. M., Teunissen, C. E., & Vanmechelen, E. (2019). Critical Steps to be Taken into Consideration Before Quantification of β -Amyloid and Tau Isoforms in Blood can be Implemented in a Clinical Environment. *Neurology and Therapy*, 8(2), 129-145. Recuperado em 01 julho, 2019, de: DOI: 10.1007/s40120-019-00166-3.

Williamson, J., Goldman, J., & Marder, K. S. (2009). Genetic aspects of Alzheimer disease. *The Neurologist*, 15(2), 80-86. Recuperado em 01 julho, 2019, de: DOI: 10.1097/NRL.0b013e318187e76b.

Spencer Luiz Marques Payão - Biólogo, Laboratório de Genética do Hemocentro, Faculdade de Medicina de Marília (Famema), Marília, SP, Brasil.

E-mail: slmpayao@hotmail.com