



CAPÍTULO 9

BASES GENÉTICAS DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO LITERÁRIA SOBRE GENES DE RISCO E MUTAÇÃO

Tiffany Lohana Bentes Pinto

Francijara Araújo da Silva

Resumo: A genética tem um papel crucial no surgimento da Doença de Alzheimer (DA), que é uma síndrome neurodegenerativa e progressiva. Para entender melhor essa relação, esta revisão de literatura analisou os principais genes envolvidos na doença, suas variantes e implicações. A pesquisa, realizada em bases de dados como PubMed e SciELO, incluiu estudos sobre genes clássicos e emergentes. A metodologia consistiu em uma análise bibliográfica aprofundada, com síntese qualitativa dos mecanismos moleculares e organização das informações por gene. Os resultados mostraram que o APOE $\epsilon 4$ é o principal fator de risco para a forma de início tardio da doença, enquanto as mutações nos genes APP, PSEN1 e PSEN2 estão associadas ao Alzheimer de início precoce, que é de natureza familiar. Em conclusão, a Doença de Alzheimer é uma condição genética complexa e heterogênea, o que reforça a necessidade de mais pesquisas locais para o desenvolvimento de diagnósticos e terapias personalizadas.

Palavras-chave: Alzheimer. Genética. Gene. Mutação

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência, uma síndrome progressiva e neurodegenerativa que afeta a memória, o pensamento e o comportamento. Biologicamente, a condição está relacionada ao acúmulo de proteínas irregulares no cérebro: placas de β -amiloide no espaço entre os neurônios e emaranhados neurofibrilares da proteína tau dentro das células. Essa patologia leva à perda de sinapses e à morte celular, comprometendo funções cognitivas vitais.

Esta revisão de literatura tem como objetivo principal analisar os genes associados à DA, suas mutações, variantes de risco e implicações clínicas e terapêuticas, justificando a urgência de uma abordagem personalizada para diagnóstico e tratamento. A

pesquisa foi conduzida em bases de dados científicas como PubMed, SciELO e NCBI, abrangendo publicações de 2018 a 2025. Incluímos estudos que investigaram genes clássicos e emergentes, além de ensaios clínicos e dados populacionais. Entre os genes mais estudados, o APP (Amyloid Precursor Protein), o PSEN1 (Presenilina 1) e o PSEN2 (Presenilina 2) estão diretamente relacionados à forma de início precoce da doença.

Mutações nesses genes resultam na produção excessiva de β -amiloide, um dos principais achados patológicos da DA. Essas mutações aceleram a produção de variantes mais tóxicas da proteína, levando ao início da doença muitas vezes antes dos 65 anos de idade. O gene APOE (Apolipoproteína E) é considerado o principal fator de risco genético para a forma tardia da DA. Ele codifica uma proteína que participa do transporte de lipídios e da remoção de proteínas neurotóxicas, como a β -amiloide. Entre seus alelos, o $\epsilon 4$ aumenta significativamente o risco e pode levar a um início mais precoce e a uma evolução mais rápida da doença, enquanto o alelo $\epsilon 2$ parece ter um efeito protetor.

Fundamentação Teórica

A doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência no mundo, com seu diagnóstico responsável pela maioria dos casos. Embora frequentemente associada ao envelhecimento, seu surgimento em indivíduos mais jovens e em famílias inteiras aponta para uma complexidade que vai além da idade. O impacto da DA é amplo, alcançando diversas áreas sociais, econômicas e emocionais. O alto custo financeiro do tratamento a longo prazo, somado ao cansaço físico e psicológico dos cuidadores, faz da doença um dos maiores desafios de saúde pública deste século. Entender suas bases biológicas e genéticas é, portanto, essencial para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento (SILVA et al., 2025).

As bases da DA no cérebro são marcadas por duas alterações principais: as placas de β -amiloide fora das células e os emaranhados neurofibrilares da proteína tau dentro dos neurônios (Nitrini et al., 2022). O acúmulo de β -amiloide resulta do processamento incorreto da proteína precursora amiloide (APP), formando fragmentos tóxicos que prejudicam a comunicação neural. A segunda alteração ocorre quando a proteína tau, que estabiliza os microtúbulos, sofre modificações que levam à formação de emaranhados. Isso interrompe o transporte de nutrientes e causa a morte celular, principalmente em áreas cerebrais vitais para a memória (CARVALHO et al., 2024).

Por muito tempo, a hipótese de que a deposição de β -amiloide era o evento inicial e principal da doença dominou a pesquisa (HARDY; SELKOE, 2016). No entanto, descobertas recentes mostram que a DA é mais complexa, envolvendo inflamação, disfunção da microglia e fatores genéticos.

Nesse cenário, os aspectos genéticos são essenciais e têm grande impacto no aparecimento precoce e tardio da doença. A DA pode ser dividida em dois grupos principais com base na hereditariedade. O Alzheimer de Início Precoce (DAIP), diagnosticado antes dos 65 anos, é causado por mutações nos genes APP, PSEN1 e PSEN2, resultando em formas familiares da doença. Já o Alzheimer de Início Tardio (DAIT), que surge após os 65 anos, é resultado da interação de múltiplos genes de risco com fatores ambientais e de estilo de vida (SOUZA; PEREIRA, 2023).

Entre os genes ligados ao Alzheimer, o gene APOE (Apolipoproteína E) é o principal fator de risco genético para a forma tardia. Ele tem três alelos: $\epsilon 2$ (protetor), $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$. A presença do alelo $\epsilon 4$ pode aumentar o risco de desenvolver Alzheimer de 2 a 12 vezes. Outros genes, como MAPT, TREM2 e ABCA7, também desempenham papéis importantes, influenciando o metabolismo da proteína tau, a função da microglia e o transporte de lipídios. Na tabela 1 é possível evidenciar genes associados à doença de Alzheimer.

Tabela 1. Genes associados à Doença de Alzheimer.

Gene	Tipo de Alzheimer	Função da Proteína	Efeito no Alzheimer
APP, PSEN1, PSEN2	Início Precoce	Processamento da proteína amiloide	Mutações causam produção excessiva de β -amiloide tóxica
APOE	Início Tardio	Transporte de lipídios e remoção de proteínas	Alelo $\epsilon 4$ aumenta o risco; $\epsilon 2$ é protetor
MAPT	Ambos	Estabilização dos microtúbulos	Variações causam a formação de emaranhados neurofibrilares
TREM2	Ambos	Função da microglia	Variações prejudicam a limpeza de β -amiloide e aumentam a inflamação
ABCA7	Ambos	Transporte lipídico	Variações reduzem a eficiência na limpeza de β -amiloide

Fonte: Autoria própria (2025)

O avanço na compreensão da genética do Alzheimer tem pavimentado o caminho para a medicina personalizada. No entanto, os resultados de testes clínicos ainda são preliminares, com obstáculos como a dificuldade dos medicamentos em atravessar a barreira hematoencefálica (MARTINS; OLIVEIRA, 2021). A diversidade populacional é outro ponto crucial, pois a frequência de alterações genéticas varia significativamente. Por isso, é fundamental realizar pesquisas em diferentes grupos étnicos e geográficos, como na América Latina, para criar diagnósticos e tratamentos mais precisos e personalizados (LIMA et al., 2023). Em suma, as descobertas recentes mostram que o Alzheimer é uma doença complexa e multifatorial, e entender sua base genética é essencial para criar soluções mais eficazes.

PROCEDIMENTO METODOLÓGICO

Este estudo é uma pesquisa bibliográfica, com abordagens qualitativa e descritiva. Seu objetivo foi analisar a literatura científica sobre a genética da Doença de Alzheimer (DA), focando em genes como APP, PSEN1, PSEN2, APOE, MAPT, TREM2 e ABCA7. A metodologia de pesquisa consistiu na coleta sistemática de dados nas bases de dados PubMed, SciELO e NCBI, utilizando termos específicos para o período de 2018 a 2025. A análise dos dados foi feita em três fases. Inicialmente, cada artigo selecionado passou por uma síntese qualitativa dos mecanismos moleculares. Em seguida, as informações foram organizadas por gene e tipo de mutação para identificar padrões de risco. A fase final integrou os dados para uma visão abrangente sobre a diversidade genética da DA, indicando áreas que precisam de mais pesquisas no futuro.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos artigos revelou que genes como APOE, APP, PSEN1, PSEN2, MAPT, TREM2 e ABCA7 são fundamentais para a DA, influenciando processos biológicos como o acúmulo de β -amiloide, a hiperfosforilação da proteína tau e o metabolismo de lipídios. Embora terapias como a imunoterapia anti- β -amiloide sejam promissoras, o estudo aponta desafios significativos na sua eficácia e segurança. As principais limitações da pesquisa atual incluem a variedade de metodologias, a diversidade genética entre as populações e a escassez de testes clínicos avançados. Em suma, sugere-se que futuras pesquisas adotem métodos mais abrangentes e integrem dados genômicos, epigenéticos e ambientais. A realização de estudos de longo prazo em diferentes populações é crucial para que as descobertas genéticas se traduzam em tratamentos eficazes e viáveis.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão deste estudo com os principais genes ligados à Doença de Alzheimer (DA) – APOE, APP, PSEN1, PSEN2, MAPT, TREM2 e ABCA7 – e investigou novas terapias genéticas. A pesquisa concluiu que esses genes são cruciais para a patologia da DA, afetando a produção de β -amiloide, a proteína tau e a função microglial. Embora as terapias, como a imunoterapia anti- β -amiloide, mostrem resultados promissores, enfrentam desafios de eficácia e segurança.

O estudo aponta para limitações como a variedade metodológica, a diversidade genética da população e a ausência de testes clínicos em estágio avançado. Sugere-se que futuras pesquisas integrem dados genômicos, epigenéticos e ambientais, com estudos de longo prazo em diversas populações, para desenvolver tratamentos mais eficazes e personalizados.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, quero expressar minha imensa gratidão à professora Francijara Araújo da Silva. Sua orientação atenta, seu empenho constante e o apoio que me deu foram cruciais para que esta pesquisa se tornasse realidade. Estendo meus agradecimentos também ao Centro Universitário FAMETRO, pelo apoio que é oferecido e por criar o cenário ideal para a realização deste estudo. Finalmente, dedico meu sincero e profundo agradecimento à minha família, por todo o amor, compreensão e apoio inabalável. A finalização deste trabalho seria inviável sem o alicerce forte que vocês me proporcionaram e o incentivo que me fortaleceu nos momentos mais difíceis.

REFERÊNCIAS

CACACE, R.; SLEEGERS, K.; VAN BROECKHOVEN, C. Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. *Alzheimer's & Dementia*, v. 12, n. 7, p. 733–748, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.01.012>.

HAMPEL, H. et al. The Amyloid- β pathway in Alzheimer's disease. *Molecular Psychiatry*, v. 26, p. 548–573, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01249-0>.

HARDY, J.; SELKOE, D. J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, v. 297, n. 5580, p. 353–356, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1072994>.

HOLLINGWORTH, P. et al. Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease. *Nature Genetics*, v. 43, n. 5, p. 429–435, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.803>.

JONSSON, T. et al. Variant of TREM2 associated with the risk of Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, v. 368, n. 2, p. 107–116, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211103>.

KARCH, C. M.; GOATE, A. M. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biological Psychiatry*, v. 77, n. 1, p. 43–51, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.05.006>.

LAMBERT, J. C. et al. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nature Genetics*, v. 45, n. 12, p. 1452–1458, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.2802>.

VAN CAUWENBERGHE, C.; VAN BROECKHOVEN, C.; SLEEGERS, K. The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. *Genetics in Medicine*, v. 18, n. 5, p. 421–430, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.117>.