

BIOMARCADORES GENÉTICOS PARA A DETECÇÃO DE ALZHEIMER

Izis Karoliny Ferreira Vieira¹ (Acadêmica da medicina da UNIT-AL), e-mail:
izis.karoliny@souunit.com.br

Renata Karolina Cabral Machado¹ (Acadêmica da medicina da UNIT-AL), e-mail:
renata.karolina@souunit.com.br

Tamires Rodrigues Leone¹ (Acadêmica da medicina da UNIT-AL), e-mail:
tamires.leone@souunit.com.br

Waleska Fernandes Bezerra¹ (Acadêmica da medicina da UNIT-AL), e-mail:
waleska.fernandes@souunit.com.br

Jaim Simões de Oliveira ² (Orientadora), e-mail: jaim.simoes@souunit.com.br

Centro Universitário Tiradentes¹/Medicina/Alagoas, AL.

2.00.00.00-6 Ciências Biológicas 2.02.05.00-7 Genética Humana e Médica

RESUMO:

Introdução: As doenças neurodegenerativas são condições incuráveis e debilitantes que resultam em degeneração progressiva e/ou morte de células nervosas e, uma das mais prevalentes, é a Doença de Alzheimer (DA). A DA é uma enfermidade de comprometimento cognitivo que causa demência e acomete prioritariamente pessoas idosas, tornando-se ainda mais evidenciada com aumento da expectativa de vida da população mundial. Apesar da forte incidência da doença, ainda não existem terapias ou medicamentos que possam prevenir, retardar ou curar a DA em estágios mais avançados. A DA é um problema de saúde mundial, visto que, além de afetar os indivíduos fisiologicamente, também causa impactos negativos na sua convivência social. Sendo assim, para evitar tais prejuízos, faz-se necessário progressos nos estudos de detecção precoce da DA, com objetivo de retardar o início e a progressão da doença e, nessa perspectiva, os biomarcadores são importantes no desenvolvimento de fármacos eficazes, terapias e rastreamento precoce da DA. **Objetivo:** Discutir acerca das possíveis conquistas na detecção de DA a partir do uso de biomarcadores genéticos. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica sistemática integrativa de profundidade exploratória que foi realizada a partir de uma abordagem qualitativa. Na base de dados do PUBMED utilizou-se o descritor "*Alzheimer's disease*" e as palavras-chave "*genetic biomarkers*", encontrando 31 artigos, os quais foram filtrados aplicando-se os seguintes critérios: filtro de 5 anos e com títulos relacionados ao tema, finalizando com 8 artigos. Além disso, na base de dados BVS, foram utilizados os descritores "*Alzheimer's disease*" e "*biomarkers*" e ainda as palavras-chaves "*genetic biomarkers genetic*" chegando a um total de 21

artigos. Após aplicação dos seguintes filtros: línguas inglesa, portuguesa e espanhola e, posteriormente, com a leitura de títulos e de resumos foram selecionados 14 artigos. **Resultados:** Evidenciou-se o papel relevante de alguns biomarcadores genéticos em potencial que possibilitam a identificação da DA. Os resultados encontrados, dessa forma, destacaram a contribuição do alelo e4 do gene APOE como fator de risco genético mais forte e altamente replicado para doença de Alzheimer de início tardio, sobretudo, por estar relacionada ao aparecimento de placas amiloides, uma marca patológica da DA. Paralelamente a isso, pesquisas recentes apontaram a relação entre as isoformas de APOE e como suas diferenciações podem levar ao desenvolvimento de patologias relacionadas à DA. Ademais, encontrou-se a presença e ligação entre biomarcadores químicos e de líquido cefalorraquidiano (LCR), como o peptídeo A β 42, os quais podem ser bastante úteis na identificação de idosos que correm risco maior de desenvolver a DA, funcionando, portanto, como formas de detecção precoce dessa patologia. **Conclusão:** A partir das revisões bibliográficas, nota-se a possibilidade de combinação de biomarcadores genéticos com biomarcadores bioquímicos, de LCR e de proteínas plasmáticas, visto que isso é importante por aumentar a área de abrangência, possibilitando uma tentativa de detecção da DA. Sendo assim, ainda existem muitas especulações sobre a detecção da DA através dos biomarcadores genéticos, não existindo comprovação de qual deles é totalmente eficiente para o reconhecimento de todos os tipos de diagnósticos.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Biomarcadores genéticos.

ABSTRACT:

Introduction: Neurodegenerative diseases are incurable and debilitating conditions that result in progressive degeneration and / or death of nerve cells and, one of the most prevalent, is Alzheimer's Disease (AD). AD is a cognitive impairment disease that causes dementia and primarily affects elderly people, becoming even more evident with an increase in the life expectancy of the world population. Despite the high incidence of the disease, there are still no therapies or medications that prevent, delay or cure AD in more advanced stages. AD is a worldwide health problem, since, in addition to affecting physiologically, it also causes negative impacts on their social life. Therefore, in order to avoid such losses, progress is needed in studies on early detection of AD, with the objective of delaying the onset and progress of the disease and, in this perspective, biomarkers are important in the development of effective drugs, therapies and screening early given. **Objective:** Discuss the possible achievements in the detection of AD based on the use of genetic biomarkers. **Methodology:** This is an integrative systematic bibliographic review of exploratory depth that was carried out from a qualitative approach. In the PUBMED database, the descriptor "Alzheimer's Disease" and the keywords "genetic biomarkers" were used, finding 31 articles, which were filtered using the following criteria: 5-year filter and with titles related to ending with 8 articles. In addition, in the VHL database, the descriptors "Alzheimer's disease" and "biomarkers" were used, as well as the keywords "genetic genetic biomarkers" reaching a total of 21 articles. After applying the following filters: English, Portuguese and Spanish, and subsequently, with the reading of titles and resumes, 14 articles were selected. **Results:** The relevant role of some

potential genetic biomarkers that enable the identification of AD was highlighted. The results found thus highlighted the contribution of the APOE e4 allele as a stronger and highly replicated genetic risk factor for late-onset Alzheimer's disease, mainly because it is related to the appearance of amyloid plaques, a pathological hallmark of AD. Parallel to this, recent research has pointed out the relationship between the APOE isoforms and how their differentiations can lead to the development of pathologies related to AD. Furthermore, the presence and connection between chemical and cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers, such as the A β 42 peptide, was found, which can be very useful in identifying elderly people who are at greater risk of developing AD, thus functioning as ways of early detection of this pathology. **Conclusion:** From the bibliographic reviews, the possibility of combining genetic biomarkers with biochemical biomarkers, CSF and plasma proteins is noted, since this is important because it increases the coverage area, allowing an attempt to detect AD. Therefore, there is still much speculation about the detection of AD through genetic biomarkers, and there is no proof which one is totally efficient for the recognition of all types of diagnoses.

Keywords: Alzheimer's disease. Genetic biomarkers.

Referências/references:

BABIĆ, LM. *et al.* **Association of MAPT haplotype-tagging polymorphisms with cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease: A preliminary study in a Croatian cohort.** Brain Behav. v. 8; n.11; 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30329219>. Acesso em 21 de abril de 2020.

BURKE, S. *et al.* **Associations between depression, sleep disturbance, and apolipoprotein e in the development of Alzheimer's disease: dementia.** International Psychogeriatrics. v. 28; ed. 9; p.1409-1424; 2016. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/international-psychogeriatrics/article/associations-between-depression-sleep-disturbance-and-apolipoprotein-e-in-the-development-of-alzheimers-disease-dementia/4620B2B025C7D1CC666A818B62B09F43>. Acesso em: 14 de março de 2020.

CERVERA-CARLES, L. *et al.* **Cerebrospinal fluid mitochondrial DNA in the Alzheimer's disease continuum.** Neurobiology of Aging. v. 53; p.192.e1–192.e4; 2017. Disponível: <https://pesquisa.bvsalud.org/brasil/resource/pt/mdl-28089353>. Acesso em 21 de abril de 2020.

DORSEY, E. *et al.* **Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016.** The Lancet Neurology. v.17; ed.11; p.939-953; 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6191528/> Acesso em 14 de março de 2020.

EPPIG, JS. *et al.* **Statistically Derived Subtypes and Associations with Cerebrospinal Fluid and Genetic Biomarkers in Mild Cognitive Impairment: A Latent Profile Analysis.** J Int Neuropsychol Soc. v. 23; ed.7; p.564-576; 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28578726>. Acesso em 21 de abril de 2020.

FALEK, O.; LUTZ, M. **Towards precision medicine in Alzheimer's disease: deciphering genetic data to establish informational biomarkers.** Expert Rev Precis Med Drug Dev. v.2; ed.1; p.47-55; 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5605187/> Acesso em 18 de abril de 2020.

FEMMINELA, G. *et al.* **Imaging and Molecular Mechanisms of Alzheimer's Disease: A Review.** Int J Mol. Sci. v.19; ed.12; 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30469491/>. Acesso em 15 de março de 2020.

HUANG, M. *et al.* **Incorporating spatial-anatomical similarity into the VGWAS framework for AD biomarker detection.** Bioinformatics 2019. v.35; ed.24; p.5271-5280; 2019. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31095298/?from_single_result=Incorporating+spatial%E2%80%93anatomical+similarity+into+the+VGWAS+framework+for+AD+biomarker+detection. Acesso em 21 de abril de 2020.

HUYNH, R.; MOHAN, C. **Alzheimer's disease: non-genome biomarkers, blood and cerebrospinal fluid.** Front Neurol. v.8; 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5357660/> Acesso em 18 de abril de 2020.

MARTINEZ, B; PELOW, P. **MicroRNAs as diagnostic and therapeutic tools for Alzheimer's disease: advances and limitations.** Neural Regen Res. v.14; ed. 2; p.242-255; 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6301178/>. Acesso em 13 de março de 2020.

MÉNDEZ, C. *et al.* **Biomarkers for alzheimer's disease: where we stand and where we are headed.** MEDICINA (Buenos Aires). v.79; n.6/1; p.546-551; 2019. Disponível em: <http://www.medicinabuenosaires.com/PMID/31864224.pdf>. Acesso em 14 de março de 2020.

MEULENBROEK, O. *et al.* **European multicentre, double-blind, placebo-controlled study by Nilvadipine in mild to moderate Alzheimer's disease - the sub-study protocols: NILVAD fragility; NILVAD blood and genetic biomarkers; NILVAD cerebrospinal fluid biomarkers; NILVAD cerebral blood flow.** BMJ Open. v.6; ed.7; 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27436668> Acesso em 21 de abril de 2020.

MOLINUEVO, J. *et al.* **Current status of Alzheimer's fluid biomarkers.** Acta Neuropathol. v.136; ed.6; p.821-853; 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6280827/> Acesso em 13 de março de 2020.

NEGOITA, SI. *et al.* **miRNAs Expressions and Interaction with Biological Systems in Patients with Alzheimer's Disease. Using miRNAs as a Diagnosis and Prognosis Biomarker.** Clin Lab. v.63; ed.9; p.1315-1321, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28879701>. Acesso em: 22 de abril de 2020.

SEN, D. *et al.* **Taming Alzheimer's disease: New perspectives, newer horizons.** Iran J Neurol. v.16; ed.3; p.146-155; 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29114370>. Acesso em 21 de abril de 2020.

SHERIF, F.; ZAYED, N.; FAKHR, M. **Discovering Alzheimer Genetic Biomarkers Using Bayesian Networks.** Adv Bioinformatics. v.2015; 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26366461/> Acesso em 21 de abril de 2020.

YANG, J. *et al.* **Characterization of Alzheimer's disease with imaging and genetic biomarkers using supervised topic models.** IEEE J Biomed Health Inform. v.24; ed.4; p.1180-1187; 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31380772> Acesso em 18 de abril de 2020.

YEE, A., *et al.* **Alzheimer's disease: insights for risk assessment and prevention in the Chinese population and the need for a comprehensive program in Hong Kong / China.** Hong Kong: Med J. v.24; n.5; p.492-500; 2018. Disponível em: <https://www.hkmj.org/abstracts/v24n5/492.htm>. Acesso em 14 de março de 2020.