

## FATORES GENÉTICOS RELACIONADOS AO DESENVOLVIMENTO DE DEMÊNCIA

GENETIC FACTORS RELATED TO THE DEVELOPMENT OF DEMENTIA

FACTORES GENÉTICOS RELACIONADOS CON EL DESARROLLO DE LA DEMENCIA

Larissa Alves Ribeiro<sup>1</sup>

Laércio Pol Fachin<sup>2</sup>

**RESUMO:** Este artigo buscou explorar o fator genético como um risco real para o desenvolvimento de demência, destacando genes específicos que possam contribuir com sua patogênese. O trabalho referido utilizou o banco de dados genético National Center for Biotechnology Information (NCBI), para a pesquisa dos genes, filtrando aqueles que apresentavam relevância para o tema. Cerca de dez genes foram analisados e discutidos, apresentando suas funções, proteínas codificadas e mecanismos que influenciam diretamente e comprovadamente no desenvolvimento de demência.

**Palavras-chave:** Demência. Gene. Proteína.

**ABSTRACT:** This article sought to explore the genetic factor as a real risk for the development of dementia, highlighting specific genes that may contribute to its pathogenesis. The study used the National Center for Biotechnology Information (NCBI) genetic database to search for genes, filtering those that were relevant to the topic. Approximately ten genes were analyzed and discussed, presenting their functions, encoded proteins, and mechanisms that directly and demonstrably influence the development of dementia.

**Keywords:** Dementia. Gene. Protein.

**RESUMEN:** Este artículo exploró el factor genético como un riesgo real para el desarrollo de la demencia, destacando genes específicos que podrían contribuir a su patogénesis. El estudio utilizó la base de datos genética National Center for Biotechnology Information (NCBI) para la búsqueda de genes, filtrando aquellos relevantes para el tema. Se analizaron y discutieron aproximadamente diez genes, presentando sus funciones, las proteínas que codifican y los mecanismos que influyen directa y demostrablemente en el desarrollo de la demencia.

**Palabras clave:** Demencia. Gen. Proteína.

---

<sup>1</sup>Graduanda de Biomedicina e Autora, Centro Universitário CESMAC.

<sup>2</sup>Pós-doutorado e Orientador, Centro Universitário CESMAC.

## INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde aponta como demência uma síndrome devido a uma doença do cérebro, geralmente de natureza crônica ou progressiva, na qual há perturbação de múltiplas funções corticais superiores, incluindo memória, pensamento, orientação, compreensão, cálculo, capacidade de aprendizagem, linguagem e julgamento. Os comprometimentos da função cognitiva são comumente acompanhados, e ocasionalmente precedidos, por deterioração no controle emocional, comportamento social ou motivação (World Health Organization, 2025). Esta síndrome classifica-se em Doença de Alzheimer, Demência Vascular, Demência Frontotemporal, Demência por Corpos de Lewy e Demência Mista.

A Doença de Alzheimer é a mais comum entre idosos. Seu desenvolvimento é geralmente associado a acúmulos anormais de proteínas (placas amiloides e emaranhados tau) no cérebro, com perda de conexão entre as células nervosas (Breijyeh; Karaman, 2020).

A Demência Vascular tem como causa alterações vasculares no cérebro, como derrames ou lesões em vasos que transportam o sangue para o cérebro. Pacientes com este tipo de demência também podem apresentar alterações na substância branca do cérebro, uma região rica em axônios com bainha de mielina, responsáveis pela transmissão de informações (Morgan; Auley, 2024).

A Demência Frontotemporal possui maior incidência em adultos com menos de sessenta anos e suas causas e sintomas dependem de qual área do cérebro foi afetada. Alterações no lobo frontal manifestam sintomas comportamentais, enquanto alterações no lobo temporal ocasionam problemas de linguagem e emocionais. Quanto à natureza, essas alterações ocorrem por acúmulos de proteínas tau (proteína responsável por estabilizar os microtúbulos) e TDP-43 (proteína nuclear responsável pelo processamento do RNA e reparo do DNA), assim como por perda de células nervosas (Antonioni, 2023).

A Demência por Corpos de Lewy decorre por depósito exacerbado da proteína alfa-sinucleína no cérebro, mais conhecida por corpos de Lewy. A demência mista ocorre por uma mistura de diferentes alterações no cérebro, por exemplo, um paciente pode apresentar sinais claros de Doença de Alzheimer e Demência Vascular. De todos os tipos, esta é a que possui menos informações sobre seus mecanismos, permanecendo ainda em maiores estudos (Prasad *et al.*, 2023).

A demência possui um leque diverso de riscos e fatores contribuintes para o seu desenvolvimento, entre eles a idade. Por ser uma doença de instalação lenta pode-se levar muitos anos para o dano cerebral ser suficiente para causar seus sintomas, além do que pessoas mais velhas possuem índices maiores de problemas de saúde marcados pelas doenças de longo prazo, como diabetes, depressão, hipertensão arterial e aterosclerose, que, quando descompensadas, podem gerar danos ao cérebro, aumentando a probabilidade de desenvolvimento de demência (Alzheimer's. gov, 2025).

O estilo de vida também possui bastante influência sobre o risco do desenvolvimento de demência. Comportamentos como tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas, ausência de atividade física e isolamento social são fatores muitas vezes decisivos para o desenvolvimento de demência (Jean; Dotson, 2024). A reserva cognitiva também torna-se um aspecto importante, visto que pessoas que possuem uma reserva cognitiva maior possuem maior chance de retardar o desenvolvimento da doença. Fatores como abandono precoce da educação, menor complexidade do trabalho e isolamento social diminuem a reserva cognitiva, contribuindo para uma instalação mais rápida da demência (Liu *et al.*, 2024).

Dentre tantos riscos e fatores, um que vem tomando maior espaço no decorrer dos anos são os fatores genéticos. Genes herdados podem aumentar a chance de demência frontotemporal em adultos de cinquenta a sessenta anos, assim como genes de risco, como algumas versões da apolipoproteína E (APO E) podem apresentar até quatro vezes mais risco do desenvolvimento da doença em pessoas que possuem esta variante do que em pessoas que não possuem (Alzheimer 's Society, 2024).

Diante disso, este trabalho tem como objetivo analisar quais genes possuem relação com o desenvolvimento de demência, apontando seus principais efeitos na patogênese desta doença. Para isso será realizada uma identificação de quais genes podem contribuir com o desenvolvimento de demência, através de dados de banco genético, apontando os mecanismos pelos quais esses genes operam que aumentam as chances do desenvolvimento de demência.

## MÉTODOS

Este estudo é uma pesquisa experimental com o enfoque na análise qualitativa de dados secundários sobre genes relacionados com o desenvolvimento de demência e como esses genes podem acentuar a progressão da doença. A pesquisa foi realizada entre 7 de fevereiro e 13 de março, utilizando o banco de dados genômicos National Center for Biotechnology Information

(NCBI). Selecionado o banco de dados específicos para genes, as palavras chave “demência” e “hereditariedade” foram utilizadas para filtrar os genes relevantes para a pesquisa.

Os critérios de inclusão foram: genes hereditários que possuem qualquer relação comprovada com o desenvolvimento de demência ou com fatores diretamente relacionados à doença. Os critérios de exclusão foram baseados em mutações somáticas ou adquiridas ao longo da vida que contribuem para o desenvolvimento da demência, mas não possuem caráter hereditário.

A análise se dividiu em duas etapas: varredura do banco de dados genômico, coletando todos os genes que fossem relevantes para pesquisa, seguida de posterior análise de comprovação com o desenvolvimento de demência. De 20 genes analisados, 10 atenderam aos critérios de inclusão e foram analisados integralmente. Os genes selecionados foram revisados com relação às suas funções e características, seguido de avaliação sobre os mecanismos que contribuem com o desenvolvimento de demência.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### APOLIPOPROTEÍNA C<sub>I</sub> (APOC<sub>I</sub>)

A apolipoproteína C<sub>I</sub> (APOC<sub>I</sub>) é um gene expresso principalmente no fígado e é ativado quando os monócitos se diferenciam em macrófagos. A proteína codificada desempenha um papel central no metabolismo das lipoproteínas de alta densidade (HDL) e de muito baixa densidade (VLDL), assim como na inibição da proteína de transferência de ésteres de colesterol no plasma. Este gene está mapeado no cromossomo 19, onde reside dentro de um agrupamento de genes de apolipoproteínas. O splicing alternativo e o uso de promotores alternativos resultam em múltiplas variantes de transcritos (Fuior; Gafencu, 2019).

Evidências apontam uma relação entre a APOC<sub>I</sub> e a atrofia hipocampal, característica na Doença de Alzheimer (DA). A atrofia hipocampal é marcada por atrofia estrutural, disfunção sináptica e acúmulo de beta-amiloide (A $\beta$ ) e proteína tau hiperfosforilada (Melo *et al.*, 2025). Diversos estudos confirmaram que a APOC<sub>I</sub> está envolvida no acúmulo de A $\beta$  e contribui para o declínio cognitivo e o comprometimento da memória. Além disso, pacientes com DA exibem perda acentuadamente acelerada do volume hipocampal (VH) em comparação com idosos da mesma faixa etária, o polimorfismo APOC<sub>I</sub> influencia o VH, o que pode ter um efeito significativo na atrofia cerebral, em destaque o gene TOMM40 - APOC<sub>I</sub>. Polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), incluindo rs4420638, rs56131196 e rs157582, que foram identificados

como loci significativos associados à atrofia do volume do hipocampo (VH) e ao declínio cognitivo acelerado em pacientes com comprometimento cognitivo leve (Oh *et al.*, 2025).

Um estudo recente identificou diversos reguladores a montante para APOC1. Reguladores são genes com a capacidade de controlar a expressão de outros genes e são fundamentais para a manutenção de processos biológicos saudáveis. Algumas vias significativas foram encontradas que podem ser essenciais para a patogênese da DA. É observado que a maioria das vias enriquecidas são vias-chave para processos biológicos básicos, como vias metabólicas e relacionadas à ligação. Curiosamente, esses genes estão enriquecidos na via de infecção pelo vírus herpes simplex tipo 1 (HSV1), que também é um fator de risco para DA (Zhang *et al.*, 2024).

## ALFA-SINUCLEÍNA (SNCA)

A alfa-sinucleína (SNCA) é um membro da família das sinucleínas. Expressas abundantemente no cérebro, a alfa-sinucleína inibem seletivamente a fosfolipase D2. O gene SNCA pode servir para integrar a sinalização pré-sináptica e o tráfego de membrana (Alkanli; Ay, 2018). A alfa-sinucleína, codificada por este gene, está intimamente ligada ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas denominadas “sinucleinopatias”, dentre essas patologias, está a Demência com Corpos de Lewy (DCL).

5

Patologicamente, a SNCA sofre dobramento incorreto e se agrega em oligômeros e fibrilas, formando corpos de Lewy (CL) e neuritos. Esses agregados interrompem funções celulares como a transmissão sináptica, a função mitocondrial e a degradação proteossômica, levando à disfunção e morte neuronal. Além disso, os agregados de SNCA se propagam de maneira semelhante a príons, espalhando-se entre as células e induzindo um maior envelhecimento incorreto. Os agregados também ativam a microglia e os astrócitos, causando neuroinflamação crônica que exacerba o dano neuronal (Jahabardeen *et al.*, 2024).

Em condições saudáveis, apenas 4% da alfa-sinucleína é fosforilada, no entanto, essa porcentagem aumenta para até 90% nas sinucleinopatias. A  $\alpha$ -sinucleína fosforilada apresenta maior propensão à agregação e à formação de corpos de Lewy. Notavelmente, a alfa-sinucleína monomérica não é neurotóxica; entretanto, a  $\alpha$ -sinucleína oligomérica e as fibrilas são altamente neurotóxicas, induzindo neuroinflamação e estresse oxidativo (Chen *et al.*, 2022).

Curiosamente, além de estar envolvida no desenvolvimento e progressão da Demência com Corpos de Lewy, a alfa-sinucleína também está envolvida na Doença de Alzheimer (DA)

(Al-kuraishy *et al.*, 2025). Um estudo demonstrou que o polimorfismo SNCA com frequência GG (rs10516846) apresentou aumento significativo em pacientes com DA em comparação com controles saudáveis. Além disso, os níveis de  $\alpha$ -sinucleína no LCR de pacientes com DA de início precoce foram maiores em portadores do genótipo GG (rs10516846), sugerindo uma associação entre polimorfismos do gene SNCA e níveis elevados de  $\alpha$ -sinucleína na fisiopatologia da DA. Os leucócitos periféricos em pacientes com DA mostraram expressão elevada de mRNA de SNCA com uma taxa de metilação reduzida na parte do íntron 1 de SNCA uma das regiões reguladoras de metilação de SNCA (Shim *et al.*, 2022).

### INTERLEUCINA-1 BETA (IL1B)

A interleucina-1 beta (IL1B) codifica uma das proteínas pertencentes à família das citocinas interleucina 1. Esta citocina é produzida por macrófagos ativadas como uma pró-proteína, que é processada proteoliticamente para sua forma ativa pela caspase 1 (CASP1/ICE). Esta citocina é um importante mediador da resposta inflamatória e está envolvida em diversas atividades celulares, incluindo proliferação, diferenciação e apoptose celular. A indução da ciclooxigenase-2 (PTGS2/COX2) por esta citocina no sistema nervoso central (SNC) contribui para a hipersensibilidade à dor inflamatória (Bent *et al.*, 2018).

Diversos estudos relataram uma superexpressão de IL-1B, liberada por microglia e astrócitos, que se acumula ao redor das placas de A $\beta$  no cérebro. Um aumento nos níveis de IL-1B devido a polimorfismos específicos foi observado em pacientes com DA, sugerindo que a produção de IL-1B inicia-se precocemente e aumenta ao longo da progressão da doença. A microglia e os astrócitos ativados produzem IL-1B em uma pró-forma inativa, denominada pró-IL-1B, que é convertida na forma ativa após clivagem pela caspase-1 (Abdelhamed *et al.*, 2025).

O desenvolvimento patológico da proteína tau induzido por inflamação ou IL-1B também foi bem documentado. A inibição da sinalização de IL-1 suprimiu significativamente a ativação de cdk5/p25, GSK-3 $\beta$  e p38-MAPK, todas quinases importantes que fosforilam a proteína tau em neurônios. Outro estudo demonstrou um efeito direto da IL-1B secretada pela microglia nos neurônios e subsequente ativação da p38-MAPK e acúmulo de fosforilação de tau. Os AINEs poderiam ser reaproveitados como inibidores do inflamassoma NLRP3 que proporcionam impacto neuroprotetor contra a DA (H. Wang; X. Wang, 2017).

Além dos efeitos causados pela proteína codificada, polimorfismos específicos no gene IL-1 estão associados a um risco aumentado de DA, dentre eles estão a IL-1A 2 (-889), uma

variante ligada a níveis de expressão mais elevados de IL-1 $\alpha$  e IL-1B 2 (exon 5), uma variante associada a níveis de expressão mais elevados de IL-1B (Carballo *et al.*, 2025).

## RECEPTOR DE ATIVAÇÃO EXPRESSO EM CÉLULAS MIELOIDES 2 (TREM2)

O receptor de ativação expresso em células mieloides 2 (TREM2) codifica uma proteína de membrana que forma um complexo de sinalização receptora com a proteína de ligação à tirosina quinase TYRO. A proteína codificada atua na resposta imune e pode estar envolvida na inflamação crônica, desencadeando a produção constitutiva de citocinas inflamatórias (Deming *et al.*, 2019).

Grças ao recente desenvolvimento do sequenciamento de genomas completos e dos estudos de associação genômica ampla (GWAS), várias variantes genéticas foram identificadas como capazes de aumentar o risco de desenvolver DA de início tardio (DAIT). Entre elas, diversas variantes no gene TREM2 emergiram, aumentando significativamente o risco de DAIT em 2 a 4 vezes. A variante de TREM2 mais comum e mais bem estudada, conhecida por aumentar o risco de DAIT, é a rs75932628, um polimorfismo de nucleotídeo único que codifica uma substituição de arginina por histidina no aminoácido 47 (R47H) (Gratuze; Leyns; Holtzman, 2018). No entanto, é importante notar que a variante TREM2 R47H é rara, com frequências alélicas abaixo de 1%. Assim, mesmo que o tamanho do efeito no risco individual de DA para portadores da variante TREM2 R47H seja comparável ao da apoE4, o efeito geral na prevalência de DA na população em geral é muito menor (Walter, 2016).

O TREM2, através da codificação da glicoproteína transmembrana expressa na superfície da microglia, promove a associação entre a microglia e as placas de A $\beta$ . Essa interação facilita a captação e a degradação da A $\beta$  pela microglia e parece exibir efeitos dependentes da progressão da doença (Chiang *et al.*, 2024).

## APOLIPOPROTEÍNA E (APOE)

A apolipoproteína E (APOE) codifica uma importante apoproteína do quilomícron. Ela se liga a um receptor específico no fígado e nas células periféricas, sendo essencial para o catabolismo normal dos constituintes das lipoproteínas ricas em triglicerídeos. Este gene está localizado no cromossomo 19, em um agrupamento com os genes relacionados das apolipoproteínas C1 e C2 (Matsunaga; Saito, 2025).

Para a DA esporádica, o alelo APOE  $\epsilon_4$  é o fator de risco genético mais importante. A variação comum no gene APOE produz três isoformas principais de APOE em humanos:  $\epsilon_2$ ,  $\epsilon_3$  e  $\epsilon_4$ . Em relação ao alelo que codifica  $\epsilon_3$ , a isoforma mais comum, presente em cerca de 95% dos casos em todo o mundo, o risco de DA é muito maior em portadores de  $\epsilon_4$  (aproximadamente 28%) e muito menor em portadores de  $\epsilon_2$  (aproximadamente 14%). A proporção de DA atribuível à isoforma prejudicial  $\epsilon_4$  foi estimada em diversos contextos, com frações atribuíveis à população (FAP) para essa carga variando consideravelmente, de menos de 20% a aproximadamente 70%. No entanto, é importante ressaltar que o risco de DA para a variante  $\epsilon_3$  não é nulo, visto que há casos de DA atribuíveis a ele (Williams *et al.*, 2026).

Em indivíduos saudáveis portadores dos alelos APOE  $\epsilon_3$  e  $\epsilon_4$ , a proporção de APOE  $\epsilon_4$  para APOE  $\epsilon_3$  no plasma correlaciona-se com a perda de volume da substância cinzenta e o metabolismo anormal da glicose. O alelo APOE  $\epsilon_4$  está associado ao aumento da atrofia cortical e à diminuição do volume da substância cinzenta em indivíduos com doença de Alzheimer. De modo geral, as isoformas de APOE afetam o transporte de lipídios, o metabolismo da glicose, a função mitocondrial, a plasticidade sináptica e o A $\beta$ , a proteína tau e a função cerebrovascular no cérebro (Troutwine *et al.*, 2022)

Análises de amostras cerebrais post-mortem identificaram mudanças pronunciadas na composição lipídica de cérebros com DA portadores de diferentes alelos APOE. Portadores de APOE  $\epsilon_4$  exibem perfis de fosfolipídios alterados, mudanças na distribuição de colesterol e distúrbios no metabolismo de esfingolipídios. Essas alterações lipídômicas potencialmente sustentam a vulnerabilidade neuronal e os processos neurodegenerativos associados à DA. Notavelmente, as diferenças nos perfis de fosfolipídios entre amostras cerebrais de APOE  $\epsilon_3$  e APOE  $\epsilon_4$  correlacionam-se diretamente com respostas microgliais distintas à patologia amiloide; especificamente, as lipoproteínas contendo apoE $\epsilon_3$  promovem uma migração microglial mais rápida e uma maior captação de A $\beta$  em comparação com as lipoproteínas contendo apoE $\epsilon_4$ . Coletivamente, a variante apoE $\epsilon_4$  parece estar associada a baixo colesterol e má lipidação, o que, juntamente com interações de domínio, diminui sua estabilidade, levando a um metabolismo lipídico neuronal prejudicado e a alterações no perfil lipídômico que modificam a resposta imune inata do cérebro às patologias da doença de Alzheimer (Belaidi *et al.*, 2025).

Estudos identificaram características patológicas semelhantes entre a Demência Vascular (DV) e a Doença de Alzheimer (DA), incluindo emaranhados neurofibrilares, placas

amiloides, lesões da substância branca e angiopatia amilóide cerebral (AAC). O alelo ApoE representa um fator de risco significativo para a DV, com meta-análises demonstrando maior suscetibilidade à DV em indivíduos com o alelo ApoE $\epsilon$ 4 em comparação com aqueles com o alelo ApoE $\epsilon$ 3. Investigações recentes sugerem que o ApoE4 exacerba distúrbios vasculares e neurodegenerativos, levando à ruptura da barreira hematoencefálica, diminuição do fluxo sanguíneo cerebral, perda neuronal e déficits comportamentais independentemente do A $\beta$ . Assim, a presença do polimorfismo ApoE em pacientes com DV pode estabelecer uma possível conexão entre DV e DA e aumentar o risco de DV (Islam *et al.*, 2025).

### PROTEÍNA CONTENDO VALOSINA (VCP)

A proteína contendo valosina (VCP) codifica um membro da família de proteínas ATPase AAA. A proteína codificada desempenha um papel na degradação de proteínas, fusão de membranas intracelulares, reparo e replicação do DNA, regulação do ciclo celular e ativação da via NF- $\kappa$ B. Esta proteína forma um complexo homohexamérico que interage com uma variedade de cofatores e extrai proteínas ubiquitinadas de membranas lipídicas ou complexos proteicos (Pontifex *et al.*, 2024).

A DFT é reconhecida em quase um terço dos pacientes portadores de variantes patogênicas do VCP. Estudos de neuroimagem mostraram atrofia cortical nos lobos frontal e temporal anterior em pacientes portadores dessas variantes, um exemplo se aplica em um estudo onde a variante p.Arg93Cys no VCP foi descrita pela primeira vez em uma família brasileira, portadora de Miopatia por Corpos de Inclusão Associada à Doença de Paget de Início Precoce e Demência Frontotemporal (IBMPFD) (Abrahão *et al.*, 2016). A IBMPFD é uma doença hereditária rara com envolvimento multissistêmico, caracterizada por fraqueza muscular, insuficiência cardíaca, dor na coluna e no quadril, aumento e deformidade dos ossos longos, bem como déficits cognitivos e de memória, e anormalidades na fala e na compreensão auditiva. A doença tem herança autossômica dominante, porém apresenta início na idade adulta (entre 20 e 40 anos) (Bayraktar *et al.*, 2016).

A maioria das mutações VCP identificadas em pacientes com IBMPFD estão localizadas nos domínios N-terminal, de ligação L<sub>1</sub> e D<sub>1</sub>, que são importantes para a interação com substratos e cofatores e para a mudança conformacional do VCP impulsionada pela hidrólise de ATP. R155 é frequentemente mutado em IBMPFD. Esses mutantes VCP associados à doença reduzem a afinidade de ligação para ADP (Yeo; Yu, 2016).

Além disso, em um estudo relacionado ao sequenciamento direcionado de pacientes com degeneração lobar frontotemporal com subtipo TDP-43 (proteína 43 de ligação ao DNA de resposta transativa) identificaram duas novas mutações (p.Thr262Ser e p.Arg159Ser) e uma mutação já relatada (p.Met158Val) no gene VCP em três pacientes com diagnóstico clínico de DFT, e estavam ausentes em controles pareados por população. Os três pacientes apresentaram alterações comportamentais, com déficits semânticos adicionais em um deles. O exame anatomopatológico do paciente com a mutação VCP p.Arg159Ser mostrou numerosas inclusões intranucleares neuronais (IIN) imunorreativas (IR) à TDP-43 e neuritos distróficos (ND), enquanto um número menor de IIN e ND foi observado no paciente com a mutação VCP p.Thr262Ser. Os achados anatomopatológicos de ambos os pacientes foram consistentes com o subtipo D da DFT-TDP. Além disso, apenas raras IIN imunorreativas à VCP foram observadas em ambos os casos (Wong *et al.*, 2018).

## FATOR DE NECROSE TUMORAL (TNF)

O fator de necrose tumoral (TNF) codifica uma citocina pró-inflamatória multifuncional que pertence à superfamília do fator de necrose tumoral (TNF). Essa citocina é secretada principalmente por macrófagos. Ela pode se ligar aos seus receptores TNFRSF1A/TNFR1 e TNFRSF1B/TNFR2, atuando através deles. Essa citocina está envolvida na regulação de um amplo espectro de processos biológicos, incluindo proliferação celular, diferenciação, apoptose, metabolismo lipídico e coagulação (X. Wang, 2022).

A região promotora do gene TNF- $\alpha$  contém múltiplos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), sendo a mutação G308A de interesse para a DA. Esta mutação eleva a expressão de mRNA e proteína TNF- $\alpha$  e um possível mecanismo patogênico foi proposto (Plantone *et al.*, 2023). Experimentos cuidadosos revelaram que o controle da transcrição não ocorre por meio da regulação de fatores de transcrição; em vez disso, envolve a geração de uma estrutura de cromatina de alta ordem quando G está na posição -308, em contraste com uma estrutura de cromatina de baixa ordem que torna a região mais acessível aos fatores de transcrição quando a mutação A está presente (Decourt *et al.*, 2017).

Um dos principais atores na neuroinflamação na doença de Alzheimer é o TNF- $\alpha$ . A microglia secreta TNF- $\alpha$  em resposta à estimulação com A $\beta$ , o que, por sua vez, reduz a fagocitose de A $\beta$  pela microglia e aumenta a produção de secretases, impulsionando ainda mais a amiloidogênese. Esses processos mediados por TNF- $\alpha$  promovem coletivamente o acúmulo

de  $A\beta$ , que danifica os neurônios e ativa a microglia. Além disso, os próprios neurônios danificados liberam uma série de mediadores inflamatórios que perpetuam a inflamação (Cayman Chemicals, 2024).

## COMPLEXO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDADE, CLASSE II, DR ALFA (HLA-DRA)

O complexo principal de Histocompatibilidade, classe II, DR alfa (HLA-DRA) é um dos parálogos da cadeia alfa de classe II do HLA. Essa molécula de classe II é um heterodímero constituído por uma cadeia alfa e uma cadeia beta, ambas ancoradas na membrana. Essa molécula é expressa na superfície de várias células apresentadoras de antígenos, como linfócitos B, células dendríticas e monócitos/macrófagos, e desempenha um papel central no sistema imunológico e na resposta imune, apresentando peptídeos derivados de proteínas extracelulares, em particular, peptídeos derivados de patógenos, às células T. A cadeia alfa tem aproximadamente 33-35 kDa e seu gene contém 5 exons. O exon 1 codifica o peptídeo sinal, os exons 2 e 3 codificam os dois domínios extracelulares e o exon 4 codifica o domínio transmembrana e a cauda citoplasmática. DRA não apresenta polimorfismos na região de ligação ao peptídeo e atua como a única cadeia alfa para DRB1, DRB3, DRB4 e DRB5 (Wieczorek *et al.*, 2017).

11

A superexpressão de proteínas HLA de classe II é um marcador de microglia ativada na DA de início tardio (DAIT), pacientes com DA apresentam uma carga maior de linfócitos CD4 + HLA-DR + e CD8 + HLA-DR +. Em grandes estudos de associação genômica em múltiplos locais, variantes próximas ao cluster HLA-DRB5-DRB1, logo a jusante de HLA-DRA, são consistentemente associadas ao risco de DAIT. Sabe-se que o HLA está envolvido na resposta inflamatória imune, bem como na plasticidade do SNC e na transmissão de sinais para as proteínas HLA MHC de classe I (Branciamore *et al.*, 2024).

Um estudo observou que a expressão dos transcritos de HLA-DRA e IPMK foi diferente em cérebros com DA em comparação com cérebros de controle. Em conjunto, esses achados sugerem que genes associados à imunidade e à inflamação, particularmente o locus HLA e o IPMK, provavelmente influenciam a patogênese e a progressão da DA (Yokoyama *et al.*, 2016). Além disso, a expressão de HLA-DRA foi elevada em amostras cerebrais patológicas de pacientes com doença de Alzheimer, o que pode contribuir para o aumento da inflamação intracraniana nessa doença (Wang, Y. *et al.*, 2023).

## PROTEÍNA TAU ASSOCIADA A MICROTÚBULOS (MAPT)

A proteína tau associada a microtúbulos (MAPT) codifica uma proteína de mesmo nome, cujo transcrito sofre splicing alternativo complexo e regulado, dando origem a diversas espécies de mRNA. Os transcritos de MAPT são expressos diferencialmente no sistema nervoso, dependendo do estágio de maturação neuronal e do tipo de neurônio (Barbier *et al.*, 2019).

Mutações autossômicas dominantes no gene MAPT, que codifica a proteína tau, foram identificadas como causadoras de algumas formas de Demência Frontotemporal com Parkinsonismo. As FTDP-17, agora denominadas FTDP-17t, comprovam que a disfunção da proteína tau é suficiente para causar neurodegeneração generalizada no sistema nervoso central. A patologia da doença em indivíduos com FTDP-17t é caracterizada pela presença de inclusões filamentosas de tau em neurônios e, às vezes, em células da glia nos lobos frontal e temporal, acompanhadas de atrofia nessas regiões, bem como dilatação ventricular. Essas mutações no gene MAPT podem causar déficits cognitivos, comportamentais e motores variáveis, com idade média de início de 49 anos e duração da doença de 8,5 anos (Ghetti *et al.*, 2015).

Desregulações do splicing de MAPT, as alterações na localização subcelular e as diferenças nas modificações pós-traducionais (PTMs) que influenciam a propensão à agregação da proteína contribuem significativamente para a patogênese da doença e a disfunção neuronal, tudo comprovado por manifestações clínicas da doença ou evidências experimentais (Buchholz; Zempel, 2024).

Mutações que afetam o splicing do mRNA da tau podem alterar a proporção de isoformas da tau e levar à potencial desregulação da dinâmica dos microtúbulos, bem como a uma superabundância específica de tau solúvel e livre, dependendo da isoforma. Mutações que afetam funcionalmente a capacidade da tau de se ligar aos microtúbulos, promover sua montagem ou estabilizá-los também podem levar à neurodegeneração de maneira semelhante: por meio da desregulação da dinâmica dos microtúbulos e/ou da má localização da tau, resultando em um aumento da tau não ligada aos microtúbulos. Em ambos os casos, esse aumento na quantidade de tau não ligada pode aumentar a chance, geralmente pequena, de ocorrência de eventos de nucleação, ou essas proteínas podem interagir com moléculas polianiónicas no citosol, levando a uma eventual cascata de alongamento e nucleação (Strang *et al.*, 2019).

## TRANSPORTADOR DE SOLUTO FAMÍLIA 6 MEMBRO 3 (SLC6A3)

O transportador de soluto família 6 membro 3 (SLC6A3) também conhecido como gene transportador de proteína (DAT<sub>1</sub>) codifica um transportador de dopamina, que pertence à família de transportadores de neurotransmissores dependentes de sódio e cloreto. A região 3' UTR deste gene contém uma repetição em tandem de 40 pares de bases, denominada repetição em tandem de número variável ou VNTR, que pode estar presente de 3 a 11 cópias (Aykaç; Şehirli, 2020).

Um polimorfismo de nucleotídeo único (SNP; rs6347) no gene DAT ( DAT<sub>1</sub> / SLC6A3 ; substituição T > C, frequência do alelo minoritário ~0,27, está localizado no cromossomo 5, no éxon 9. O alelo minoritário C do rs6347 ocorre com maior frequência em pacientes com doença de Alzheimer (DA) em comparação com controles saudáveis e está associado à expansão ventricular mais rápida e a pontuações mais baixas no Mini Exame do Estado Mental (MEEM) tanto em controles saudáveis quanto em pacientes com DA diagnosticados clinicamente. Além disso, o alelo C está associado a demência mais grave em comparação com o alelo T em pacientes com diagnóstico clínico de DA (Roussotte *et al.*, 2015).

Um estudo de análise de medição moderada apresentaram que, em conjunto, os polimorfismos de DAT<sub>1</sub> e BDNF estão relacionados a uma maior patologia de A $\beta$ , que, por sua vez, contribui para uma maior patologia de tau. Esses achados são consistentes com modelos de DA nos quais o A $\beta$  impulsiona o aumento da patologia de tau assim como também estão em consonância com trabalhos que relacionam a função dopaminérgica subótima à DA. Além disso, existem evidências de que DAT<sub>1</sub> CC e BDNF Met também estão associados a maior atrofia do hipocampo (Ciampa *et al.*, 2024).

## CONCLUSÃO

O presente estudo busca explorar o lado genético como um fator de risco importante nos casos de demência. Através de polimorfismos e mal funcionamento, estima-se demonstrar a funcionalidade e mecanismos pelo qual os genes listados atuam no desenvolvimento desta síndrome, apresentando evidências de estudos anteriores que demonstram uma expressão anormal ou incorreta destes genes.

O intento é promover uma discussão mais ampla sobre o tema, apresentando sua relevância e a importância de futuras pesquisas que aprofundem a compreensão dos genes de

risco, quais outros podem existir, suas formas de atuação e maneiras que esses genes mapeados possam ser suprimidos ou regulados.

## REFERÊNCIAS

ABDELHAMED H G, et al. Brain Interleukins and Alzheimer's Disease. *Metabolic Brain Disease*, v. 40, n. 2, 2025, p. 116. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1007/s11011-025-01538-5>.

ABRAHAO A, et al. One Family, One Gene and Three Phenotypes: A Novel VCP (Valosin-Containing Protein) Mutation Associated with Myopathy with Rimmed Vacuoles, Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, v. 368, 2016, p. 352–58. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.07.048>.

AL-KURASHY H M, et al. Beyond Amyloid Plaque, Targeting  $\alpha$ -Synuclein in Alzheimer Disease: The Battle Continues. *Ageing Research Reviews*, v. 105, 2025, p. 102684. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.arr.2025.102684>.

BAYRAKTAR O, et al. IBMPFD Disease-Causing Mutant VCP/P97 Proteins Are Targets of Autophagic-Lysosomal Degradation. *PLOS ONE*, v. 11, n. 10, 2016, p. e0164864. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164864>.

BELAIDI A, et al. Apolipoprotein E in Alzheimer's Disease: Molecular Insights and Therapeutic Opportunities. *Molecular Neurodegeneration*, v. 20, n. 1, 2025, p. 47. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1186/s13024-025-00843-y>.

BRANCIAMORE S, et al. Changes in Expression of VGF, SPECC1L, HLA-DRA and RANBP3L Act with APOE E4 to Alter Risk for Late Onset Alzheimer's Disease. *Scientific Reports*, v. 14, n. 1, 2024, p. 14954. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1038/s41598-024-65010-7>.

BUCHHOLZ S, ZEMPEL H. The Six Brain-specific TAU Isoforms and Their Role in Alzheimer's Disease and Related Neurodegenerative Dementia Syndromes. *Alzheimer's & Dementia*, v. 20, n. 5, 2024, p. 3606–28. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1002/alz.13784>.

CIAMPA C J, et al. DAT1 and BDNF Polymorphisms Interact to Predict A $\beta$  and Tau Pathology. *Neurobiology of Aging*, v. 133, 2024, p. 115–24. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2023.10.009>.

DECOURT B, et al. Targeting Tumor Necrosis Factor Alpha for Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*, v. 14, n. 4, 2017, p. 412–25. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.2174/1567205013666160930110551>.

GHETTI B, et al. Invited Review: Frontotemporal Dementia Caused by Microtubule-associated Protein Tau Gene ( MAPT ) Mutations: A Chameleon for Neuropathology and Neuroimaging. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, v. 41, n. 1, 2015, p. 24–46. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1111/nan.12213>.

GRATUZE M, et al. New Insights into the Role of TREM2 in Alzheimer's Disease. *Molecular Neurodegeneration*, v. 13, n. 1, 2018, p. 66. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1186/s13024-018-0298-9>.

INTERLEUKIN 1-BETA (IL-1 $\beta$ ) AND NEURODEGENERATIVE DISEASES. 2025. In: Biospective Disponível em: <https://biospective.com/>. Acesso em 10 de abril de 2026.

ISLAM S, et al. Multi-functional role of apolipoprotein E in neurodegenerative diseases. *Frontiers in Aging Neuroscience*, v. 17, 2025, p. 1535280. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.3389/fnagi.2025.1535280>.

JAHABARDEEN A, et al. A Review on the Role of SNCA Gene in Neurodegenerative Diseases. *Cureus*, 2024. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.7759/cureus.69450>.

LOZUPONE M, et al. The Impact of Apolipoprotein E (APOE) Epigenetics on Aging and Sporadic Alzheimer's Disease. *Biology*, v. 12, n. 12, 2023, p. 1529. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.3390/biology12121529>.

OH S, et al. Association of APOC1 with Cortical Atrophy during Conversion to Alzheimer's Disease. *GeroScience*, v. 47, n. 6, 2025, p. 6665-82. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1007/s11357-025-01695-6>.

PLANTONE D, et al. The Role of TNF- $\alpha$  in Alzheimer's Disease: A Narrative Review. *Cells*, v. 13, n. 1, 2023, p. 54. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.3390/cells13010054>.

ROUSSOTTE F, et al. Carriers of a common variant in the dopamine transporter gene have greater dementia risk, cognitive decline, and faster ventricular expansion. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, v. 11, n. 10, 2015, p. 1153-62. PubMed Central, <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.10.011>.

15

SHIM K H, et al. Alpha-Synuclein: A Pathological Factor with A $\beta$  and Tau and Biomarker in Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, v. 14, n. 1, 2022, p. 201. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1186/s13195-022-01150-0>.

STRANG K H, et al. MAPT Mutations, Tauopathy, and Mechanisms of Neurodegeneration. *Laboratory Investigation*, v. 99, n. 7, 2019, p. 912-28. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1038/s41374-019-0197-x>.

TNF  $\alpha$  TARGETED THERAPIES IN ALZHEIMERS DISEASE. 2024. In: Cayman Chemical. Disponível em: <https://www.caymanchem.com/> Acesso em 10 de abril de 2026.

TROUTWINE B R, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, v. 12, n. 2, 2022, p. 496-510. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.10.002>.

WALTER J. The Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2: A Molecular Link of Neuroinflammation and Neurodegenerative Diseases. *Journal of Biological Chemistry*, v. 291, n. 9, 2016, p. 4334-41. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1074/jbc.R115.704981>.

WANG H, WANG X. Interleukin 1 Receptor and Alzheimer's Disease-Related Neuroinflammation. *Mechanisms of Neuroinflammation*, IntechOpen, 2017. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.5772/intechopen.69067>.

WANG Y H, et al. Identification of highly reliable risk genes for Alzheimer's disease through joint-tissue integrative analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, v. 15, 2023, p. 1183119. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1183119>.

WILLIAMS D M, et al. The Proportion of Alzheimer's Disease Attributable to Apolipoprotein E. *Npj Dementia*, v. 2, n. 1, 2026, p. 1. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1038/s44400-025-00045-9>.

WONG T H, et al. Three VCP Mutations in Patients with Frontotemporal Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 65, n. 4, 2018, p. 1139-46. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.3233/JAD-180301>.

YEO B K, YU S W. Valosin-Containing Protein (VCP): Structure, Functions, and Implications in Neurodegenerative Diseases. *Animal Cells and Systems*, v. 20, n. 6, 2016, p. 303-09. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1080/19768354.2016.1259181>.

YOKOYAMA J S, et al. Association Between Genetic Traits for Immune-Mediated Diseases and Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*, v. 73, n. 6, 2016, p. 691. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.0150>.

ZHANG X, et al. Shared Genetic Aetiology of Alzheimer's Disease and Age-Related Macular Degeneration by APOC1 and APOE Genes. *BMJ Neurology Open*, v. 6, n. 1, 2024, p. e000570. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1136/bmjno-2023-000570>.