

MUTAÇÕES NOS GENES PSEN1 E PSEN2 NA DOENÇA DE ALZHEIMER

MUTATIONS IN THE PSEN1 AND PSEN2 GENES IN ALZHEIMER'S DISEASE

¹NAGAHARA, Mikaela; ²RASMUSSEN, Lucas Trevizani.

¹Curso de Biomedicina - Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos – Unifio/FEMM

RESUMO

A doença de Alzheimer acomete aproximadamente 50 milhões de pessoas ao redor do mundo. Trata-se de uma doença neurodegenerativa, progressiva e irreversível, que desafia pesquisadores em compreender melhor seu desenvolvimento e a procura pela cura. O ponto chave do aparecimento do Alzheimer ainda é obscuro, mas, sabe-se do forte impacto e alta prevalência que determinadas mutações possuem sob esta condição. As proteínas presenilina 1 e 2, quando mutadas, possuem alta capacidade de produzir placas de peptídeo β -amiloide, responsáveis pelo desenvolvimento da doença. O vigente trabalho possui como objetivo compreender melhor como essas proteínas agem e como suas mutações recém-descobertas influenciam na DA. Com base nos estudos publicados na literatura, foi realizado uma ampla revisão sistemática reunindo informações recentes sobre mutações no gene PSEN1 e PSEN2, e como se comportam na doença de Alzheimer. Contudo, concluiu-se que, as mutações nos genes abordados influenciam diretamente no desenvolvimento da DA, sendo ela de início precoce ou não; e possuem impacto na homeostase de cálcio.

Palavras-chave: Alzheimer; Homeostase; Gene PSEN1; Gene PSEN2; Peptídeo β -amiloide.

ABSTRACT

Alzheimer's disease affects approximately 50 million people around the world. It is a neurodegenerative, progressive and irreversible disease, which challenges researchers to better understand its development and the search for a cure. The key point behind the onset of Alzheimer's is still unclear, but we know the strong impact and high prevalence that certain mutations have under this condition. Presenilin 1 and 2 proteins, when mutated, have a high capacity to produce β -amyloid peptide plaques, responsible for the development of the disease. The current work aims to better understand how these proteins act and how their newly discovered mutations influence AD. Based on studies published in the literature, a broad systematic review was carried out bringing together recent information about mutations in the PSEN1 and PSEN2 genes, and how they behave in Alzheimer's disease. However, it was concluded that mutations in the genes discussed directly influence the development of AD, whether it has an early onset or not; and have an impact on calcium homeostasis.

Keywords: Alzheimer's; Homeostasis; PSEN1 Gene; PSEN2 Gene; β -amyloid Peptide.

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA), uma afecção neurodegenerativa progressiva e irreversível, foi descoberta pelo neuropatologista e psiquiatra Alois Alzheimer em 1907 (SMITH, 1999). Acomete cerca de 50 milhões de pessoas ao redor do mundo e estima-se que em 2050 esse número pode chegar a 152 milhões (BAGARIA, 2022). E intriga pesquisadores do mundo todo sobre seu surgimento, até mesmo sobre uma possível cura.

Por ser uma doença neurodegenerativa possui a capacidade de promover degeneração das células do cérebro e é a principal causa irreversível e progressiva de demência associada à perda de memória e funções cognitivas. (BREJIYEH, 2020; BAGARIA, 2022)

Assim que se inicia, o paciente levará um tempo para apresentar os sinais, que dentre os mais comuns é a perda de memória e alteração do comportamento, mas também pode-se observar sinais atípicos como: disfunção visual, apraxia, discalculia, afasia fluente e não fluente, e disfunção executiva. (CACACE, 2016; PERKOVIC, 2019)

O marco inicial do desenvolvimento da doença ainda é obscuro, já que a DA é uma condição multifatorial, ou seja, não depende de um único gatilho para que aconteça. No entanto, a deposição de placas cerebrais compostas pelo peptídeo β -amiloide ($A\beta$) é o principal achado histológico da DA. Partindo deste princípio, embora seja uma “doença da velhice”, formas genéticas raras fornecem pistas sobre sua etiologia. (WOLFEL, 2016).

O processo para a formação das placas β -amiloídes é complexo, em uma mutação por exemplo, as presenilinas fazem com que a enzima γ -secretase clive a proteína precursora amiloide (APP) em um lugar indevido, o que leva a formação do peptídeo β -amiloide ($A\beta$) (SILVESTRE, 2017).

Descobertas em 1995, as presenilinas são uma família de proteínas transmembranares que agem na γ -secretas, e nesta família encontramos a Presenilina 1 e Presenilina 2. (SOBHANIFAR, 2010).

A Presenilina 1, é uma proteína transmembranar composta por 467 aminoácidos e codificados pelo gene PSEN1. Este gene está expresso em diversas regiões do corpo, como no cérebro, coração, músculo esquelético, rins e outros, e localiza-se no cromossomo 14q24.2, composto por 12 éxons, contém 9 domínios transmembranares – sendo no domínio 2 e 4 que ocorrem mutações relacionadas a doença de Alzheimer. (RIBEIRO, 2021)

A Presenilina 2 também é uma proteína transmembranar, composta por 448 aminoácidos e codificados pelo gene PSEN2. E localiza-se no cromossomo

1q42.13. Possui cerca de 39 mutações diferentes sendo muitas não patogênicas. (RIBEIRO, 2021)

Apesar das buscas na área genética e molecular do desenvolvimento desse distúrbio, a doença de Alzheimer mantém-se sem cura ou sem um tratamento que impeça o seu desenvolvimento agressivo. Seu diagnóstico é complexo e depende da avaliação de diversos critérios, por exemplo: testes neurológicos, ressonância magnética (RM) para neurônios, exames laboratoriais como a dosagem da vitamina B12, análise do histórico familiar e estilo de vida do paciente, e outros exames. (BREJIYEH, 2020).

Com base nas informações obtidas, o vigente trabalho possui a finalidade de reunir dados relacionados a mutações nos genes PSEN1 e PSEN2, e como se comportam no desenvolvimento da DA.

METODOLOGIA

Para a confecção do vigente trabalho foi realizada uma ampla revisão sistemática usando de buscas literárias em bases de dados como: *PubMed*, *Scielo* e *ScienceDirect*. Os artigos analisados foram encontrados a partir dos seguintes descritores: *presenilin 1 e 2*, *Alzheimer disease* e *Alzheimer diagnosis*. E como garantia de dados recentes, priorizou-se artigos publicados entre 2012 e 2023, no entanto, não se descartou artigos anteriores.

DESENVOLVIMENTO

Como mencionado, a formação de placas β -amiloide ($A\beta$) é um marco para o desenvolvimento da doença de Alzheimer (DA). A partir do momento em que a γ -secretase cliva a APP é formado o peptídeo $A\beta$, e leva também a formação de $A\beta$ 40 e $A\beta$ 42. A produção de $A\beta$ no compartimento endossomal tardio é elevado por mutações presentes na doença de Alzheimer em PSEN1 ou PSEN2, o que resulta no acúmulo de $A\beta$ 42 potencialmente patogênico. (WOLFEL, 2016).

As mutações nesses genes são de extrema relevância já que podem ocasionar o desenvolvimento da DA. No caso o gene PSEN1 é um dos genes mais relevantes a doença de Alzheimer familiar autossômica dominante. Uma nova mutação - Ile168dup – foi relatada por um grupo de pesquisadores que, identificaram seu impacto em funções proteicas, e sinais adicionais como: disfunção piramidal, mioclonia e convulsões. Levantando a possibilidade de mais uma mutação a ser considerada em casos de demência de início jovem. (O'CONNOR, 2021)

Já a mutação PSEN1 M146L está relacionada a homeostase intracelular de Ca^{2+} , em que proporciona o aumento das ondas espontâneas de Ca^{2+} . Os defeitos na regulação podem contribuir e facilitar o aparecimento de cardiomiopatias em pacientes com mutações nesse gene. (BOVO, 2023)

Outras duas mutações recentes foram relatadas relacionadas ao gene PSEN1, sendo elas a I249L e P433S. Ambos apresentaram declínio progressivo da memória e sinais psiquiátricos posteriores, com idade de início aos 54 e 34 anos, respectivamente. O aumento da produção de $A\beta_{40}$ e $A\beta_{42}$ foi identificado nas duas mutações, o que levou os autores a considerarem como mutações patogênicas. (SHEN, 2019)

As mutações no gene PSEN2 são menos frequentes do que no gene PSEN1, no entanto, pesquisas apontam forte ligação entre PSEN2 e a homeostase de Ca. De acordo com FEDELI (2019), a mutação T122R pode favorecer no acúmulo de autofagossomo, ressaltando que o PSEN2 na autofagia não está relacionado à sua atividade de γ -secretase, mas de sua capacidade em esgotar parcialmente o conteúdo de Ca^{2+} do retículo endoplasmático. Sustentando o papel essencial do cálcio em sinalização na autofagia.

Em outro estudo observado os níveis de cálcio encontram-se reduzidos quando há mutação no gene PSEN2 ligado a DA. O que também deve ser ressaltado desse trabalho é um acoplamento aumentado do retículo endoplasmático-mitocôndrias em vários modelos celulares e animais de DA, em células expostas a oligômeros $A\beta$, bem como cérebros doentes, levando à ideia de que uma alteração na conexão ER-mitocôndrias pode representar uma característica comum na neurodegeneração. (GALLA, 2020)

Há também relatos mais isolados ou com características mais específicas, como por exemplo a mutação no gene PSEN1 T245P, que demonstrou ser um causador de início precoce de DA, neste caso o paciente possuía 40 anos (EDWARD, 2006). Porém, ao decorrer do tempo, novas mutações foram apresentadas ocasionando DA de início precoce; e a mutação F175del, considerada rara devido a capacidade de realizar a deleção de um único aminoácido da presenilina 1, causando efeitos incomuns no processamento A β (VÖGLEIN, 2019).

Como podemos observar, a predominância de mutações no PSEN1 é maior do que no PSEN2, sendo associada a 76,4% da doença de Alzheimer autossômica dominante (ADAD). Não há evidências claras se as mutações envolvendo esta presenilina está associada a marcadores de neuroimagem. Os marcadores de neuroimagem são importantes preditores da progressão da DA, e uma possível análise entre o gene PSEN1 e marcadores podem ser um novo horizonte. (GU, 2020)

O gene PSEN2 mutado está presente em diferentes distúrbios, como: Parkinson, demência frontotemporal, câncer de mama, DA e outros. Contudo, não é o principal gene responsável pelo desenvolvimento da DA, dando lugar ao PSEN1 e APP. (CAI, 2015)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença de Alzheimer é considerada um problema de saúde mundial e acomete milhões de pessoas. A demanda de atenção que esta condição precisa é alta, pois apesar de não haver cura, o tratamento não impede que a doença continue seu trajeto.

Com base nos dados analisados, as proteínas presenilina 1, presenilina 2 e proteína precursora amiloide quando mutados são os principais responsáveis pelo desenvolvimento da DA, já que favorecem a produção e acúmulo de placas A β .

A presenilina 1, é a proteína mais mencionada devido a quantidade elevada de mutações que seu gene pode obter. E está mais relacionada ao

desenvolvimento da doença de Alzheimer de início precoce. Já a presenilina 2 possui maiores envolvimento com desregulação da homeostase de Ca e outras patologias neurodegenerativas.

Foi constatado que, prosseguir com pesquisas moleculares com foco nos genes mencionados é um possível viés de compreender melhor o mecanismo da doença, e observar futuras probabilidades de tratamento.

REFERÊNCIAS

BREIJYEH, Z.; KARAMAN, R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease. **Causes and Treatment. Molecules**, v. 25, n. 24, p. 5789, 8 dez. 2020.

BAGARIA, J.; BAGYINSZKY, E.; AN, S. S. A. Genetics, Functions, and Clinical Impact of Presenilin-1 (PSEN1) Gene. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 18, p. 10970, 19 set. 2022.

BOVO, E.; NIKOLAIENKO, R. et al. Alzheimer's disease-related presenilin 1 M146L mutation disrupts SERCA2a regulation and increases propensity of Ca waves in ventricular cardiomyocyte. **Biophysical Journal**, v.122, n.3, 10 fev. 2023.

CACACE, R.; SLEEGERS, K.; VAN BROECKHOVEN, C. Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. **Alzheimer's & Dementia**, v. 12, n. 6, p. 733–748, jun. 2016.

CAI, Y.; KIM, S. Mutations in Presenilin 2 and Its Implications in Alzheimer's Disease and Other dementia-associated Disorders. **Clinical Interventions in Aging**, v. 10, p. 1163, jul. 2015.

EDWARDS-LEE, T. et al. A presenilin-1 mutation (T245P) in transmembrane domain 6 causes early onset Alzheimer's disease. **Neuroscience Letters**, v. 398, n. 3, p. 251–252, maio 2006.

GU, X. et al. Presenilin-1 mutation is associated with a hippocampus defect in alzheimer's disease: Meta-Analysis for neuroimaging research. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 191, p. 105679, 1 abr. 2020.

PERKOVIC, M.; PIVAC, N. Genetic Markers of Alzheimer's Disease. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 1192, p. 27–52, 2019.

RIBEIRO, H. F.; DOS SANTOS, J. S. F.; DE SOUZA, J. N. Doença de Alzheimer de início precoce (DAIP): características neuropatológicas e variantes genéticas associadas. **Revista de Neuro-Psiquiatria**, v. 84, n. 2, p. 113–127, 9 ago. 2021.

SILVESTRE, G. **Genética da Doença de Alzheimer** – Quimikinha. Disponível em: <<https://www.blogs.unicamp.br/quimikinha/2017/05/23/genetica-da-doenca-de-alzheimer/>>.

SHEN, L. et al. Two novel presenilin-1 mutations (I249L and P433S) in early onset Chinese Alzheimer's pedigrees and their functional characterization. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 516, n. 1, p. 264–269, 13 ago. 2019.

SMITH, M. DE A. C. Doença de Alzheimer. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 21, n. suppl 2, p. 03–07, out. 1999.

SOBHANIFAR, S. et al. Structural investigation of the C-terminal catalytic fragment of presenilin 1. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 107, n. 21, p. 9644–9649, 25 mai 2010.

VÖGLEIN, J. et al. Identification of a rare presenilin 1 single amino acid deletion mutation (F175del) with unusual amyloid- β processing effects. **Neurobiology of Aging**, v. 84, p. 241.e5–241.e11, 1 dez. 2019.

WOLFE, MICHAEL S.; YANKNER, BRUCE A. Sorting Out Presenilins in Alzheimer's Disease. **Cell**, v. 166, n. 1, p. 13–15, jun. 2016.