

A EPIGENÉTICA NA PREVENÇÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Luiz Guilherme Bastos Sateles¹
Walquirya Borges Simi²

RESUMO

Introdução: A doença de Alzheimer (DA) causa disfunção neuro cognitiva progressiva. Epigenética é uma mutação, proveniente de fatores externos, sem causar uma mudança no DNA. Dado estas informações, e sabendo que com o tempo a DA vai tendo proporções cada vez maiores, e a epigenética agindo com fatores externos, pode-se ter uma relação de prevenção e tratamento com a DA. **Objetivo:** realizar-se uma revisão sistemática da literatura, pesquisando e avaliando a prevenção da doença de Alzheimer. Descrever meios e métodos epigenéticos capazes de auxiliar na prevenção. **Material e métodos:** revisão sistemática de acordo com a declaração PRISMA. Tendo como base de fundamentação teórica as revistas científicas. O trabalho foi feito a partir de buscas em bases de dados científica. buscas em bases de dados científica principais como bancos de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), e também da United States National Library of Medicine - PubMed, nos últimos cinco anos. **Conclusões:** Notavelmente a epigenética assume um papel importante na doença de Alzheimer.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; epigenética; prevenção; revisão sistemática; assistência à saúde.

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease (AD) causes progressive neurocognitive dysfunction. Epigenetics causes a mutation, arising from external factors, without causing a change in DNA. Given this information, and knowing that over time AD becomes increasingly larger, and epigenetics acts with external factors, it is possible to have a prevention and treatment relationship with AD. **Objective:** to carry out a systematic review of the literature, researching and evaluating the prevention of Alzheimer's disease. Describe epigenetic means and methods capable of assisting in prevention. **Material and methods:** systematic review in accordance with the PRISMA statement. Based on scientific journals as a theoretical basis. The work was done based on searches in scientific databases. searches in main scientific databases such as the Latin American and Caribbean Health Sciences Literature database (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), and also the United States National Library of Medicine - PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), in the last five years. **Conclusions:** Notably, epigenetics plays an important role in Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's disease; epigenetics; prevention; systematic review; health care.

¹Alunos(as) do curso de Biomedicina no UNIVAG – Centro Universitário de Várzea Grande.

² Professor(a) do curso de Biomedicina do UNIVAG – Centro Universitário de Várzea Grande.

1 INTRODUÇÃO

O termo epigenética é relativamente novo comparado a outros demais temas presentes na ciência, biologia, entre outros. O termo ‘genética’ foi descrito primeiramente para definir um ramo que estuda, explica e descreve coisas relacionadas a hereditariedade, isto pelo biólogo William Bateson (1861 – 1926). Historicamente o termo ‘epigenética’, foi usado para descrever fenômenos que não poderiam ser explicados pela genética [1], e praticamente um século depois de Bateson, em 1942 foi definido o termo como sendo o ramo da biologia que estuda as interações causais entre os genes e seus produtos, que trazem o fenótipo à existência [2].

Uma ponte entre genótipo e fenótipo é um sentido amplo para se pensar sobre a epigenética, com isso, toda a ‘mutação’ provenientes de fatores externos, que se possa ocorrer, o que é alterado não é a sequência gênica do DNA, no emparelhamento de bases (ideia proposta por Watson-Crick), e sim uma mudança que altera a cromatina, e com isso o cromossomo, isto provém da metilação do DNA, instabilidade do genoma e podendo ser por condições clínicas [2].

A doença de Alzheimer (DA), conhecida por muitas pessoas por causar disfunção neurocognitiva progressiva [3], ou seja, a degeneração celular, com isso causando sintomas como, demência, caracterizada por dificuldade de aprendizado e de lembrar informações recentes, desorientação, problemas para nomear objetos e entender comandos. Atualmente existem em torno de 50 milhões de pessoas com DA no mundo. Estima-se que aumente mais de três vezes (~ 131 milhões) até 2050 [3]. A DA, é uma herança hereditária, porém existem fatores de riscos externos, que podem aumentar as chances de se ativar a DA, fatores estes que podem ser epigenéticos, tais como a ingestão de moléculas de metais, fatores psiquiátricos, dieta, desnutrição entre outros fatores de risco [4].

A doença de Alzheimer afeta quase 5% dos americanos com idade entre 65 e 74 anos, subindo para 13,1% dos americanos de 75 a 84 anos e subindo para 33,2% dos americanos com 85 anos ou mais [31].

Existe uma relação entre saúde física e mental que foi estabelecida a vários anos, com isto as pessoas que fazem atividade física são mais resguardadas a manter a cognição e a saúde mental [5]. Do mesmo modo que se tem fatores de risco a DA, pode haver algum aspecto que se tornem benéficos para o ser humano.

Visto tudo isso, pode se ver um ponto de curiosidade e compreender uma importância um pouco maior, quando se percebe que ao longo dos anos, o número total de pessoas com a

doença de Alzheimer pode se aumentar drasticamente, triplicando o seu número. Surgindo uma possível chance de ajuda correlacionando meios epigenéticos, nutrição ou o exercício físico, assim prevenindo a doença de Alzheimer.

Já sabido que meios epigenéticos, podem trazer benefícios para a saúde geral a um longo prazo, e podem prevenir doenças. Com isto posto é possível, que, princípios epigenéticos, auxiliem na prevenção de doenças como Alzheimer.

Assim, o objetivo principal do presente estudo é conduzir uma pesquisa abrangente e fornecer uma descrição detalhada dos mecanismos epigenéticos empregados com o objetivo de prevenir o início da doença de Alzheimer. Este estudo se esforça não apenas para explorar as vantagens potenciais associadas a essas estratégias epigenéticas, mas também para esclarecer os vários desafios que podem surgir em sua implementação. Em última análise, o objetivo final é estabelecer uma relação definitiva e inequívoca entre o intrincado campo da epigenética e seu papel potencial na prevenção efetiva do desenvolvimento da doença de Alzheimer, contribuindo assim para o avanço de nossa compreensão desse transtorno neurodegenerativo.

2 METODOLOGIA DA PESQUISA

Este estudo atual pode ser classificado como um exame abrangente e metódico do corpo de literatura existente, pois se esforça para dar uma contribuição valiosa ao campo, empregando uma abordagem sistemática e analítica no processamento e interpretação dos resultados obtidos. Para esta investigação em particular, o foco foi examinar os artigos que foram publicados no período de 2018 a 2023. A fim de abordar com eficácia a questão norteadora da pesquisa, foi adotada uma abordagem meticulosa e bem estruturada, utilizando a estratégia PICOS como estrutura para o estudo. Os detalhes e etapas explícitos envolvidos na implementação dessa estratégia podem ser encontrados e visualizados (quadro 1), que serve para aprimorar ainda mais a clareza e a abrangência da metodologia de pesquisa.

Quadro 1- Estratégia PICOS

DESCRIÇÃO	ABREVIACÃO	COMPONENTES DA PESQUISA
População	P	Pessoas com o gene da doença de Alzheimer
Intervenção	I	Fatores genéticos/epigenéticos

Comparação	C	Pessoas com a doença de Alzheimer x Pessoas que possuem o gene da doença, mas não ativada
Desfecho	O	A epigenética influenciando na prevenção
Tipo de estudo	S	Revisão de literatura

Fonte: Internet, editado

Sendo a população (P) a ser trabalhada, são todas as pessoas com o genótipo da doença de Alzheimer, a intervenção (I), sendo fatores genéticos ou epigenéticos, comparação (C) de estudo as Pessoas com a doença de Alzheimer x Pessoas que possuem o gene da doença, mas não ativada, o desfecho (D), sendo posto a que a epigenética pode influencia na prevenção e por último o tipo de estudo (S), no qual é uma revisão.

O trabalho foi feito a partir de buscas em bases de dados científica principais como bancos de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Future Medicine, ScienceDirect e também da United States National Library of Medicine – PubMed. Foi utilizado o DeCS/MeSH, descritores em saúde para uma busca e pesquisa mais completa, combinado com operador booleanos “Alzheimer disease AND prevention AND epigenetic”, sendo em português “doença de Alzheimer e prevenção e epigenética”.

2.1 Identificação e seleção

Durante o processo de realização da pesquisa, os artigos foram devidamente identificados e escolhidos em várias bases de dados. Posteriormente, a determinação de quais artigos incluir foi feita por um revisor independente que avaliou os títulos e resumos de acordo com critérios específicos. Esses critérios incluíram a exigência de que os artigos estivessem disponíveis gratuitamente na íntegra e tenham sido publicados entre os anos de 2018 e 2023. Além disso, os artigos precisavam estabelecer uma conexão entre a epigenética e a prevenção da doença de Alzheimer. Por outro lado, artigos sem resumos, aqueles que enfocavam diferentes condições neurodegenerativas, revisões bibliográficas que não pertenciam ao assunto sob investigação, bem como artigos publicados antes de 2018, foram excluídos da seleção. Por fim, após uma leitura minuciosa, análise e validação da qualidade dos artigos, foi realizado o processo de classificação.

O estudo foi realizado em adesão à estrutura PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), que é um modelo amplamente aceito para a realização de trabalhos de revisão sistemática. O objetivo principal da utilização desse modelo é aprimorar a clareza, a replicabilidade e a uniformidade na documentação das revisões sistemáticas. Seguindo as diretrizes do PRISMA (figura 1) [6,7]

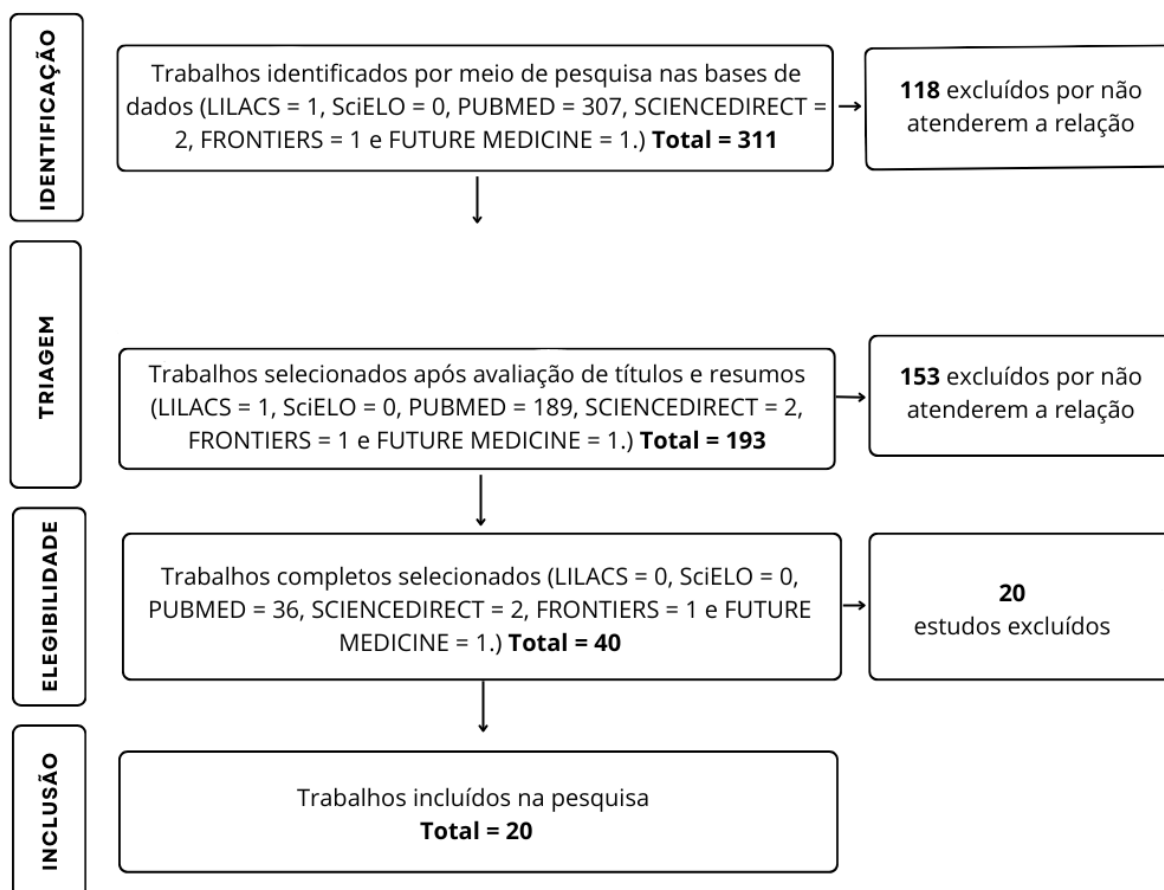


Figura 1 - As etapas recomendadas pela metodologia PRISMA são representadas em uma representação esquemática, incluindo o processo de seleção dos artigos até a obtenção da amostra final.

3 RESULTADOS

As descrições dos trabalhos selecionados, com um resumo dos principais resultados, estão organizadas na Tabela 1.

Tabela 1 – Resumo dos artigos incluídos na revisão sistemática

Nº	Autor	Ano	Pais	Titulo	Tipo de estudo	Resultados
----	-------	-----	------	--------	----------------	------------

1	Susana López-Ortiz et all	2021	Espanha	Exercício Físico e Doença de Alzheimer: Efeitos nas Vias Moleculares Fisiopatológicas da Doença	Revisão de literatura	As vias moleculares fisiopatológicas primárias associadas ao desenvolvimento e progressão da doença de Alzheimer, incluindo sistema imunológico e inflamação, função endotelial, insuficiência cerebrovascular, apoptose e morte celular, comunicação intercelular, metabolismo, estresse oxidativo e neurotoxicidade, danos e reparo do DNA, proteínas do citoesqueleto e da membrana e plasticidade sináptica. A atividade física regular, apresenta ter um efeito protetor nas vias de desenvolvimento da doença de Alzheimer. O exercício físico tem um efeito protetor contra a doença de Alzheimer ao inibir diferentes vias moleculares fisiopatológicas implicadas na doença.
2	Venkata Subba Rao Atluri	2020	Estados Unidos	Inibição da Produção de Beta-Amilóide, Neuroinflamação Associada e Modificações Epigenéticas Mediadas pela Histone Deacetilase 2	Experimento In Vitro	A withaferina A (WA), um extrato da planta <i>Withania somnifera</i> , inibe significativamente a produção de beta-amiloide (A β) e a expressão gênica de moléculas neuroinflamatórias associadas à via NF-B. O

				Previnem a Neuropatologia na Doença de Alzheimer Modelo in vitro		<p>estudo demonstra que o WA tem a capacidade de reduzir a beta-amiloide in vitro. O estudo demonstra que o WA tem a capacidade de reduzir a beta-amiloide in vitro.</p> <p>O fármaco inibidor da liberação de citocinas 3 (CRID3) previne a expressão gênica mediada pelo inflamassoma, que está associada à neuroinflamação na DA.</p> <p>A mitramicina A (MTM) é um inibidor de HDAC2 que regula positivamente a expressão do gene da plasticidade sináptica e regula negativamente o HDAC2, potencialmente prevenindo a neurodegeneração na DA.</p> <p>Alvejar a produção de Aβ, a neuroinflamação e os níveis de HDAC2 com esses medicamentos terapêuticos pode ter um significado translacional na redução dos níveis de Aβ e na prevenção da neurodegeneração na DA.</p>
3	Ramón Cacabelos	2017	Peru	Capítulo 22 - Descoberta de drogas epigenéticas para a doença de Alzheimer	Experimento In Vivo	A suplementação de folato e vitaminas B em modelos de camundongos com DA restaurou a expressão gênica, melhorou o funcionamento cognitivo e retardou a progressão da

						demência. Vitamina B, ácido fólico e SAME podem ser suplementos dietéticos com propriedades protetoras do cérebro para o tratamento da DA. Os ensaios clínicos usando folato para tratamento de transtornos relacionados ao declínio mental estão na fase III e na fase IV. O folato e as vitaminas B são considerados suplementos dietéticos potenciais com propriedades protetoras do cérebro para o tratamento da DA.
4	Andréa Stoccoro	2018	Itália	Papel da epigenética na patogênese da doença de Alzheimer	Revisão de literatura	Os marcadores epigenéticos da doença de Alzheimer (DA) incluem: Metilação do DNA, modificações de histonas, RNAs não codificantes, metilação do DNA mitocondrial.
5	Mariana Romanenko	2021	Ucrânia	Nutrição, Microbiota Intestinal e Doença de Alzheimer	Revisão sistemática	A relação entre nutrição e DA é complexa e multifacetada. Deficiências nutricionais, obesidade e hábitos alimentares não saudáveis foram identificados como fatores de risco potenciais para DA. Manter um peso saudável, corrigir deficiências nutricionais, consumir micronutrientes adequados e modular a microbiota intestinal

						<p>foram propostos como estratégias para prevenção e tratamento da DA. O microbioma intestinal, os hábitos alimentares e a autopropagação do beta-amilóide são alguns dos mecanismos pelos quais a nutrição influencia a DA. A detecção precoce de problemas nutricionais e medidas de apoio para promover uma alimentação adequada são cruciais para manter um bom estado nutricional em indivíduos com demência. No geral, as intervenções nutricionais têm o potencial de impactar o início e a progressão da DA, destacando a importância de uma dieta saudável na redução do risco desse transtorno neurodegenerativo</p>
6	Mahshad Kolahdouzan	2017	Canada	Os efeitos neuroprotetores da cafeína em doenças neurodegenerativas	Revisão de literatura	<p>A cafeína exerce seus efeitos por meio de várias vias, incluindo o bloqueio dos receptores de adenosina, a inibição da fosfodiesterase e a ativação dos receptores de rianodina. No entanto, quando consumida em níveis médios (~ 210-238 mg/d), a cafeína atua principalmente antagonizando os</p>

						<p>receptores de adenosina. O consumo de cafeína, em doses que variam de 3-5 mg/kg, tem sido associado a um risco reduzido de doença de Alzheimer (DA) e doença de Parkinson (DP) em investigações epidemiológicas e pré-clínicas. Mais estudos clínicos são necessários para explorar a dosagem terapêutica de cafeína em pacientes com DA e DP, bem como em indivíduos predispostos ao desenvolvimento dessas condições. Os estudos epidemiológicos em humanos sugerem o papel preventivo da cafeína no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, nomeadamente DP e DA.</p>
7	Yi Ko	2020	Reino Unido	Intervenção no estilo de vida para prevenir a doença de Alzheimer	Revisão de literatura	<p>As intervenções no estilo de vida têm efeitos significativos em retardar e/ou prevenir a doença de Alzheimer (DA). A combinação de intervenções precoces no estilo de vida pode diminuir o risco de desenvolver DA. Intervenções eficazes em educação, engajamento social e estimulação cognitiva, tabagismo,</p>

						<p>exercícios, depressão e estresse psicológico, doenças cerebrovasculares (DCV), hipertensão (HTN), dislipidemia, diabetes mellitus (DM), obesidade e dieta saudável podem ser opções promissoras no atraso e/ou prevenção da DA. O tabagismo está associado a um risco aumentado de desenvolver DA. O exercício pode melhorar a atenção, a função executiva, a velocidade de processamento e a memória, além de reduzir o estresse e os problemas de saúde cardiovascular, o que pode contribuir para a prevenção da DA. Não foram mencionados resultados estatísticos.</p>
8	Sheng Chen	2022	China	<p>Metformina no envelhecimento e doenças relacionadas ao envelhecimento: aplicações clínicas e mecanismos relevantes</p>	Revisão sistemática	<p>A metformina, um medicamento comumente usado para tratar diabetes, foi estudada por seus benefícios potenciais na doença de Alzheimer. Pesquisas sugerem que a metformina pode ativar a autofagia mediada por chaperona, melhorando as patologias da doença em um modelo de camundongo com doença de Alzheimer. Também foi demonstrado que a</p>

						metformina tem efeitos neuroprotetores e reduz o acúmulo de beta-amiloide no cérebro, que é uma característica da doença de Alzheimer.
9	Christian Griñán-Ferré	2021	Espanha	Os efeitos neuroprotetores pleiotrópicos do resveratrol no declínio cognitivo e na patologia da doença de Alzheimer: Do antioxidante à terapia epigenética	Revisão de literatura	<p>O resveratrol atua como um antioxidante, eliminando os radicais livres e reduzindo o estresse oxidativo no cérebro. Medeia as mudanças epigenéticas envolvidas no envelhecimento e na função do SNC, que podem ajudar a prevenir o declínio cognitivo. O resveratrol afeta as modificações das histonas, como a hipoacetilação de H3 e H4, que foram associadas ao declínio cognitivo e doenças neurodegenerativas.</p> <p>Estimula a autofagia, o processo de eliminação de proteínas mal dobradas e componentes celulares danificados, o que é benéfico para manter a saúde do cérebro e prevenir o declínio cognitivo. O resveratrol reduz o estresse oxidativo e inibe a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) no cérebro.</p>

10	Ya-Hsin Hsiao	2018	Taiwan	Impacto das relações sociais no comprometimento da memória de Alzheimer: estudos mecanísticos	Caso controle	Estudos demonstraram que indivíduos solitários têm maior risco de desenvolver DA em comparação com aqueles que não estão sozinhos. O envolvimento em atividades sociais e a manutenção de relacionamentos sociais podem ajudar a prevenir o declínio cognitivo e retardar o início da DA. Foi demonstrado que a coabitação e o enriquecimento social revertem o declínio da memória em modelos animais de DA, potencialmente por meio da modulação da neurogênese, plasticidade sináptica e expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). Embora não haja evidências suficientes para sustentar que as relações sociais possam prevenir completamente a DA, elas podem ter um impacto positivo na função cognitiva e potencialmente atrasar a progressão da doença.
11	Ying-Xin Sol	2022	China	Papéis da Microbiota Intestinal na Patogênese da Doença de	Estudo de coorte	O desequilíbrio da microbiota intestinal (GM) está envolvido na ocorrência de DA, e a medicina chinesa (CM)

				Alzheimer e Efeitos Terapêuticos da Medicina Chinesa		tem mostrado potenciais efeitos terapêuticos na ativação da GM e na melhoria da disfunção cognitiva. O eixo GM-cérebro e a modulação das populações imunes locais desempenham um papel crucial no desenvolvimento da neurodegeneração, tornando o GM um importante alvo terapêutico para a DA.
12	Saeideh Momtaz	2018	Iran	Canela, uma perspectiva promissora para a doença de Alzheimer	Estudo de coorte	A canela tem mostrado potencial na prevenção e tratamento da doença de Alzheimer (DA) devido às suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e neuroprotetoras. Os extratos de canela contêm compostos biologicamente ativos, como aldeído cinâmico, ácido cinâmico e cinamato, que inibem a agregação da proteína tau e previnem a formação e o acúmulo de peptídeos amiloide- β , ambos característicos da DA.
13	Omid Mirmosayyeb	2016	Isla	Possível papel das especiarias comuns como agente preventivo e terapêutico para a doença de Alzheimer	Estudo longitudinal	A canela modula o estresse oxidativo e as vias de sinalização pró-inflamatória no cérebro e pode induzir modificações epigenéticas da DA.

						Além disso, foi demonstrado que a canela inibe a acetilcolinesterase e a agregação beta amilóide, processos envolvidos no desenvolvimento e progressão da DA .
14	Meiting Li	2021	China	Genipina atenua a fosforilação de Tau e os níveis de A β em modelos celulares da doença de Alzheimer	Estudo de coorte	Descobriu-se que a genipina se liga a Tau, protege contra a formação de fibrilas de Tau e suprime a fosforilação de Tau, possivelmente regulando negativamente a expressão de CDK5 e GSK-3 β . Além disso, a genipina diminuiu a produção de A β ao inibir a expressão de BACE1 por meio da via de sinalização PERK/eIF2 α . Essas descobertas sugerem que a genipina pode ser desenvolvida como um complemento terapêutico eficaz ou um potencial nutracêutico para prevenir a DA.
15	Mahsa Hatami	2019	Iran	Mecanismos moleculares da curcumina em doenças neuroinflamatórias: Uma mini revisão das evidências atuais	Revisão de literatura	Pesquisas indicaram que os curcuminoides possuem propriedades significativas que podem ajudar a reduzir o desenvolvimento de problemas neuroinflamatórios, bem como seus sintomas. Acredita-se que a curcumina seja capaz de

						aliviar a neurodegeneração e a neuroinflamação por meio de diversos mecanismos, incluindo a diminuição de substâncias inflamatórias (como TNF- α , IL-1 β , óxido nítrico e a expressão genética NF- κ B), além de interferir na dinâmica mitocondrial e, possivelmente, em alterações epigenéticas.
16	X-X Zhang	China	2021	A Epidemiologia dos Fatores de Risco Modificáveis e Prevenção da Doença de Alzheimer	Revisão sistemática	Estudos epidemiológicos identificaram potenciais fatores de risco e proteção modificáveis para a prevenção da doença de Alzheimer.
17	Pedro L. Valenzuela	França	2020	Benefícios do exercício na doença de Alzheimer: estado da ciência.	Estudo longitudinal	O exercício promove a neurogênese por meio de fatores metabólicos induzidos pelo exercício e miocinas derivadas do músculo, que estimulam a produção de neurotrofinas.
18	Christian Lange-Asschenfeldt	Reino Unido	2008	Doença de Alzheimer, disfunção cerebrovascular e os benefícios do exercício: dos vasos aos neurônios.	Estudo transversal	A interconexão entre a doença de Alzheimer (DA) e a disfunção cerebrovascular é um assunto de grande interesse na pesquisa em neurociência, pois esclarece os benefícios potenciais do exercício na prevenção da DA por meio de mecanismos vasculares.

19	Bong-Geum Jang	República da Coreia	2021	Produção inesperada de beta-amilóide por doses médias de resveratrol através da estabilização da proteína APP e inibição mediada por AMPK da atividade do proteassoma semelhante à tripsina em um modelo celular da doença de Alzheimer	Revisão de literatura	Demonstra que doses médias de resveratrol aumentam inesperadamente a produção de Ab nas células que expressam o mutante sueco da proteína precursora amilóide (A β sW), mas concentrações mais altas ou durações de tratamento mais curtas não têm o mesmo efeito.
20	Catarina Djupsjö	Suécia	2022	Glicose na admissão como marcador prognóstico para mortalidade por todas as causas e doenças cardiovasculares	Estudo de coorte	O estudo teve como objetivo investigar a associação entre os níveis de glicose no sangue na admissão no pronto-socorro (DE) e o risco de mortalidade por todas as causas e doenças cardiovasculares.

As descrições dos estudos selecionados, em forma de gráfico estão organizadas no gráfico 1.

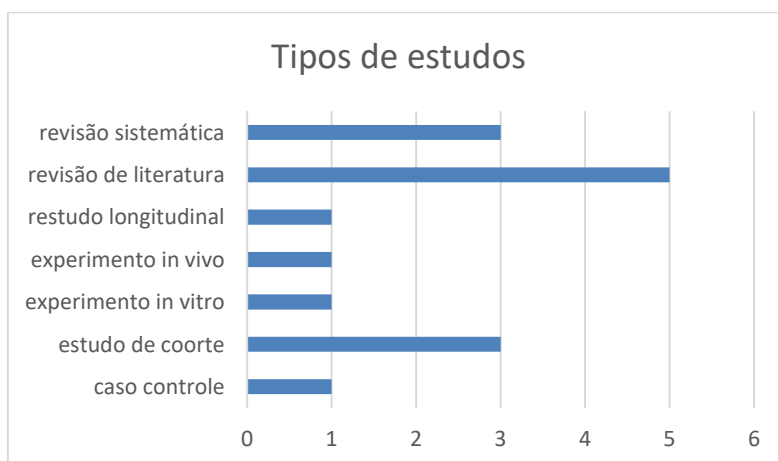


Gráfico 1: Quantidade de artigo por tipo de estudo

Fonte: Autoria própria

4 DISCUSSÃO DA REVISÃO DE LITERATURA

A epigenética desempenha um papel importante na prevenção da doença de Alzheimer. Diversas pesquisas constataram mudanças epigenéticas na doença de Alzheimer, incluindo alterações na metilação do DNA, modificações nas histonas, RNAs não codificantes e metilação do DNA mitocondrial (mtDNA) [18, 19] e em outros elementos. Essas modificações nos fatores epigenéticos abrem uma nova via de tratamento e revelam um grande potencial como alvo para o combate à doença de Alzheimer. Além disso, estudos epidemiológicos identificaram fatores de risco e fatores protetores que são passíveis de modificação para prevenir a doença de Alzheimer. Compreendendo e abordando essas alterações nos fatores epigenéticos e nos elementos de risco modificáveis, é possível desenvolver estratégias para a prevenção precoce da doença de Alzheimer [8].

A doença de Alzheimer e outras formas de demência surgiram como a sétima causa primária de mortalidade em escala global durante o ano de 2019 [9]. No entanto, é imperativo compreender os intrincados mecanismos fisiológicos subjacentes à gênese e/ou progressão da doença de Alzheimer. Além disso, é essencial reconhecer a existência de sete vias moleculares distintas que contribuem para essa condição debilitante. Essas vias incluem: o sistema imunológico e sua interação com a inflamação, a funcionalidade das células endoteliais e a subsequente insuficiência no sistema cerebrovascular, os intrincados processos de morte celular e a subsequente morte celular, a comunicação que ocorre entre as células em um nível intercelular, os processos metabólicos, o estresse oxidativo e a neurotoxicidade que podem impactar o progressão da doença de Alzheimer, a ocorrência de danos no DNA e os esforços subsequentes do corpo para reparar esses danos, a relação dinâmica entre o citoesqueleto e as proteínas da membrana, como demonstrado na figura a seguir.

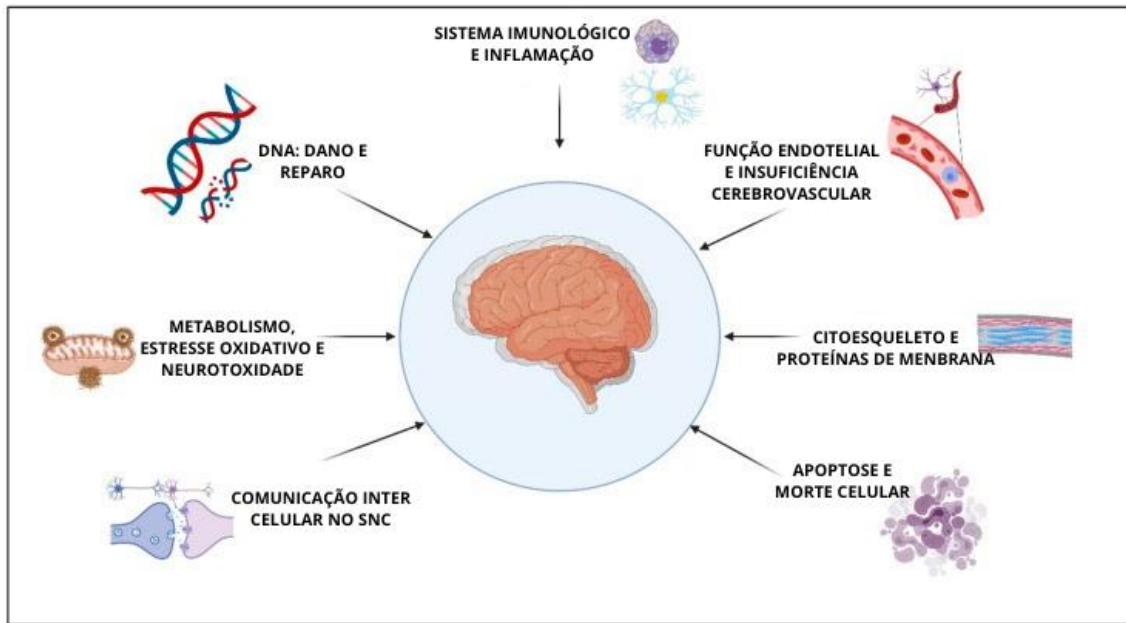


Figura 2: Sete vias moleculares que contribuem para a doença de Alzheimer

Fonte: “Physical Exercise and Alzheimer’s Disease: Effects on Pathophysiological Molecular Pathways of the Disease” [9].

Foi demonstrado que o exercício possui uma influência protetora contra o desenvolvimento da doença de Alzheimer (DA) por meio da inibição de várias vias moleculares fisiopatológicas que estão implicadas na progressão dessa condição debilitante [10]. Além disso, praticar atividade física regular estimula efetivamente a neurogênese, levando a um aumento na produção de neurotrofinas, que são vitais para a sobrevivência e o crescimento neuronal. Além disso, os efeitos antiinflamatórios exercidos pelo exercício desempenham um papel significativo na prevenção e na progressão da DA [11]. Além disso, descobriu-se que o exercício melhora o estado redox cerebral, promovendo assim um ambiente fisiológico mais saudável no cérebro e, posteriormente, melhorando as características fisiopatológicas associadas à DA, como a deposição de beta-amilóide. Curiosamente, os impactos benéficos do exercício na DA podem ser mediados por mecanismos epigenéticos intrincados, envolvendo especificamente a metilação do DNA, modificações de histonas e RNAs não codificantes [2]. No entanto, apesar das evidências existentes, é imperativo conduzir investigações adicionais para compreender de forma abrangente os intrincados mecanismos moleculares que sustentam os efeitos do exercício na DA [12].

Descobriu-se que derivados da curcumina, como o GT863/PE859, suprimem efetivamente a produção de beta-amilóide ($A\beta$) sem exercer qualquer influência na atividade das secretases, que são enzimas responsáveis pela clivagem da proteína precursora amilóide (APP) e pela geração de fragmentos $A\beta$ [13]. Essa inibição da produção de $A\beta$ pelos derivados

da curcumina indica seu potencial valor terapêutico no tratamento da doença de Alzheimer [14], uma condição caracterizada pelo acúmulo de placas de A β no cérebro.

Além disso, observou-se que o composto Withaferin A (WA) impede a geração de A β e modula a expressão de genes associados à neuroinflamação [15], sugerindo seu potencial como agente neuroprotetor. Ao regular a liberação de citocinas inflamatórias, o fármaco inibidor da liberação de citocinas 3 (CRID3) exibe a capacidade de prevenir a ativação de inflamassomas, inibindo assim a expressão gênica subsequente implicada na resposta inflamatória dentro do sistema nervoso central [10, 15].

Vale ressaltar, que o impacto do resveratrol, em uma dose apropriada, pode, paradoxalmente, aumentar a produção de A β ao estabilizar a proteína precursora de amiloide (APP) [16], a precursora da A β . Esse efeito inesperado do resveratrol ressalta a importância de considerar a dosagem ao avaliar seu potencial terapêutico. Por outro lado, em altas doses, descobriu-se que o resveratrol reduz a secreção de A β e a atividade da β -secretase, uma enzima envolvida na clivagem da APP [16]. Como resultado, o uso de resveratrol em concentrações mais altas podem ser promissoras na mitigação do acúmulo de A β e potencialmente retardar a progressão da doença de Alzheimer [17].

A interação intrincada e multifacetada entre nutrição e doença de Alzheimer (DA) é um assunto de grande complexidade. Vários fatores, como deficiências nutricionais, obesidade e padrões alimentares não saudáveis, foram identificados como fatores de risco plausíveis para o desenvolvimento da DA [20, 21]. Para prevenir e tratar a DA, foi sugerido que manter um peso saudável, corrigir deficiências nutricionais, garantir a ingestão suficiente de micronutrientes essenciais e modular a composição da microbiota intestinal são estratégias potenciais [21]. A nutrição exerce sua influência sobre a DA por meio de uma variedade de mecanismos, incluindo o impacto do microbioma intestinal, hábitos alimentares e a autopropagação da beta-amilóide. Reconhecer e abordar questões nutricionais desde o início, bem como implementar medidas de apoio para promover uma nutrição adequada, são de suma importância para preservar o estado nutricional ideal entre indivíduos com demência. Levando em consideração o impacto potencial das intervenções nutricionais no início e na progressão da DA, torna-se evidente que uma dieta saudável desempenha um papel crucial na mitigação do risco desse transtorno neurodegenerativo debilitante [20, 21].

A cafeína tem sido objeto de extensas pesquisas sobre seu papel potencial na prevenção da doença de Alzheimer (DA). Investigações clínicas indicaram que a cafeína possui propriedades neuroprotetoras contra demência e DA [22]. Estudos epidemiológicos demonstraram que o consumo regular e moderado de cafeína de fontes como café e chá pode

diminuir a probabilidade de desenvolver DA. Estudos experimentais conduzidos “in vivo” e “in vitro” forneceram evidências substanciais da capacidade da cafeína de exercer efeitos neuroprotetores ao se ligar aos receptores A2A, que desempenham um papel na perda de memória e no declínio cognitivo [23]. Quando consumida em níveis moderados (~ 210-238 mg/d), a cafeína funciona principalmente antagonizando os receptores de adenosina. Pesquisas epidemiológicas e pré-clínicas relacionaram a ingestão de cafeína, variando de 3 a 5 mg/kg, a um risco reduzido de doença de Alzheimer (DA) e doença de Parkinson (DP) [22].

Intervenções no estilo de vida podem atrasar ou prevenir a doença de Alzheimer. Intervenções precoces podem diminuir o risco de desenvolver DA. Educação, engajamento social, estimulação cognitiva, tabagismo, exercícios, depressão, estresse, doenças cardiovasculares, hipertensão, dislipidemia, DM, obesidade e dieta saudável podem retardar ou prevenir a DA. Fumar aumenta o risco de DA. O exercício melhora a função cognitiva e reduz o estresse e os problemas cardiovasculares, o que pode prevenir a DA. Nenhum resultado estatístico foi fornecido [24].

A metformina, um medicamento comumente prescrito para diabetes, tem sido objeto de uma extensa pesquisa investigando seus potenciais vantagens terapêuticas no contexto da doença de Alzheimer. Foi postulado que a metformina pode estimular a autofagia mediada por chaperona [25], melhorando assim as patologias da doença em um modelo de camundongo com a doença de Alzheimer. Além disso, a metformina demonstrou propriedades neuroprotetoras e a capacidade de diminuir o acúmulo de beta-amilóide, uma característica da doença de Alzheimer, no cérebro. Um estudo recente esclareceu o potencial de certos medicamentos para diabetes para diminuir significativamente o risco de demência em pacientes em até 22% [26].

Pesquisas demonstraram que indivíduos que experimentam sentimentos de solidão são mais propensos ao desenvolvimento da doença de Alzheimer (DA) em comparação com aqueles que desfrutam de interação social regular. O envolvimento em atividades sociais e a promoção de conexões sociais podem servir como uma medida eficaz para evitar o declínio cognitivo e adiar o início da DA. Investigações científicas envolvendo modelos animais de DA revelaram que a coabitação e a exposição a um ambiente social enriquecido podem mitigar a deterioração da memória, potencialmente modulando a neurogênese [27], a plasticidade sináptica e a expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). Embora não haja evidências suficientes para endossar totalmente a noção de que as relações sociais podem impedir totalmente o início da DA, elas podem, de fato, exercer uma influência favorável na função cognitiva e, possivelmente, impedir a progressão da doença.

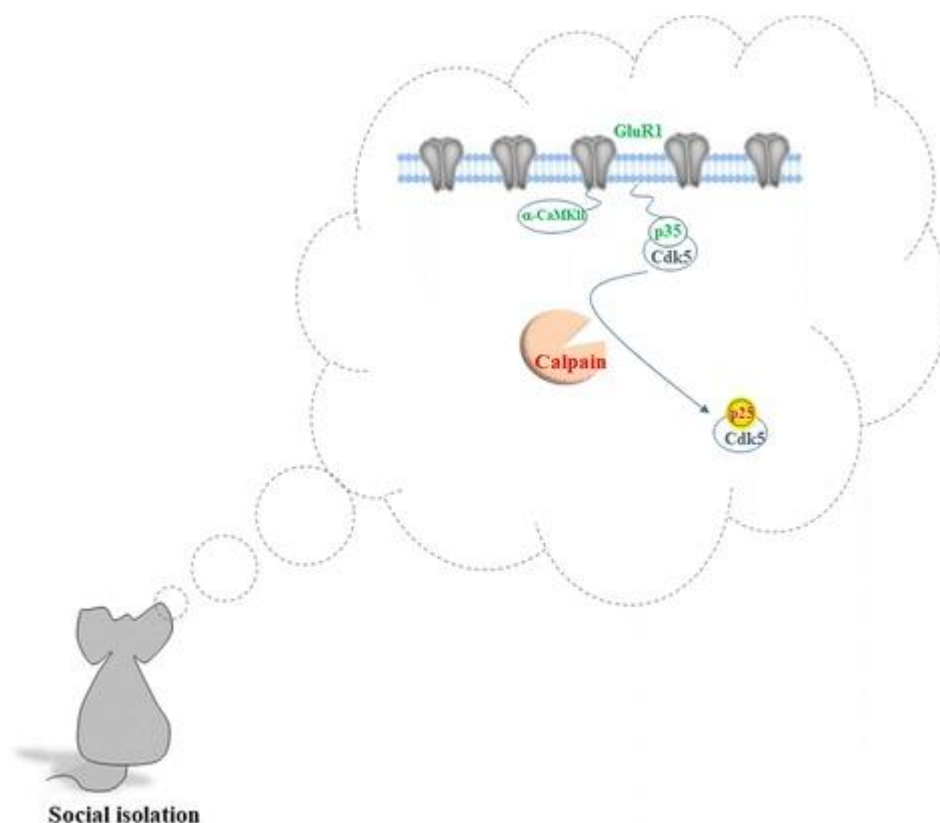


Figura 3: No camundongo isolado a p35 se torna a p25

Fonte: Impact of social relationships on Alzheimer's memory impairment: mechanistic studies [27].

O isolamento social aumenta a atividade da calpaína, fazendo com que o p35 se torne p25. A redução do p35 ligado à membrana diminui a distribuição de α -CaMKII nas sinapses, levando à remoção de AMPARs [27].

O potencial da canela como um possível remédio para a doença de Alzheimer foi demonstrado. Ele contém compostos biologicamente ativos que possuem propriedades antioxidantes, antiinflamatórias e neuroprotetoras [28, 29]. Descobriu-se que esses compostos impedem a agregação da proteína tau e impedem a formação e o acúmulo de peptídeos beta amilóides, que são característicos da doença de Alzheimer [29]. A canela também modula o estresse oxidativo e as vias pró-inflamatórias no cérebro e pode potencialmente ter efeitos epigenéticos na doença de Alzheimer [28].

A canela demonstrou sua capacidade de fornecer neuroproteção e potencialmente melhorar os fatores de risco associados a doenças neurodegenerativas. O potencial terapêutico da canela na prevenção e tratamento da doença de Alzheimer é apoiado pela medicina tradicional e pela pesquisa contemporânea. No entanto, mais pesquisas e ensaios clínicos são necessários para estabelecer a segurança e a eficácia da canela em várias formas e espécies [28, 29].

Foi observado que a genipina exibe uma afinidade em se ligar ao Tau, proporcionando assim um efeito protetor contra a formação de fibrilas de Tau. Além disso, a genipina tem a capacidade de suprimir a fosforilação de Tau, potencialmente por meio da modulação dos níveis de expressão de CDK5 e GSK-3beta. Vale ressaltar que, além desses efeitos impressionantes, a genipina também demonstra a capacidade de reduzir a produção de Abeta, o que é obtido pela inibição da expressão de BACE1 por meio da via de sinalização PERK/eIF2 α . Coletivamente, essas descobertas notáveis lançam luz sobre a perspectiva promissora de a genipina servir como um adjuvante terapêutico eficaz ou mesmo um potencial nutracêutico na prevenção da doença de Alzheimer [30].

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A epigenética surge como a principal abordagem para examinar os genes e seus efeitos, que governam a expressão gênica e, posteriormente, determinam os atributos distintivos de cada indivíduo. Notavelmente, a metilação do DNA, a modificação das histonas e a regulação do miRNA assumem um papel fundamental na modulação da progressão da doença de Alzheimer (DA). Os estudos acima mencionados demonstram o potencial das variações genéticas na detecção da presença de genes supressores, possibilitando alterações genéticas que podem modificar seus códigos e reduzir a ocorrência de DA. Além disso, vale ressaltar que modificações no estilo de vida podem impactar indiretamente as modificações genéticas, contribuindo assim para a prevenção da DA.

Cabe, a partir disso, estudos que de forma longitudinal aprimorem o conhecimento acerca da epigenética buscando abranger conteúdos que remetem a teoria e aplicação na área da genética com enfoque no avanço das formas de prevenção, tratamento e manipulação da doença de Alzheimer, buscando desenvolver formas de aplicar a epigenética em diversos casos e situações, trazendo para o cotidiano do paciente uma maior divulgação acerca do assunto, principalmente, quando se voltar a prevenção da patologia. A fim de aprimorar a técnica, avançar nos estudos necessários e para isso se faz crucial mais pesquisas que consigam abordar de forma específica a temática dentro de muitos eixos.

6 REFERÊNCIAS

1. Goldberg AD, Allis CD, Bernstein E. Epigenetics: a landscape takes shape. *Cell*. 2007 Feb 23;
2. Waddington CH. The epigenotype. *Endeavour*. 1942;

3. Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *International journal of nanomedicine*. 2019 Jul 19;
4. Armstrong RA. Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia neuropathologica*. 2019 Jan 1;
5. De la Rosa A, Olaso-Gonzalez G, Arc-Chagnaud C, Millan F, Salvador-Pascual A, García-Lucerga C, Blasco-Lafarga C, Garcia-Dominguez E, Carretero A, Correas AG, Viña J. Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Journal of sport and health science*. 2020 Sep 1;
6. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration.
7. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement.
8. Zhang XX, Tian Y, Wang ZT, Ma YH, Tan L, Yu JT. The epidemiology of Alzheimer's disease modifiable risk factors and prevention. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*. 2021 Mar;8:313-21.
9. World Health Organization. The Top 10 Causes of Death [Internet]. World Health Organization. 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
10. López-Ortiz S, Pinto-Fraga J, Valenzuela PL, Martín-Hernández J, Seisdedos MM, García-López O, Toschi N, Di Giuliano F, Garaci F, Mercuri NB, Nisticò R. Physical exercise and Alzheimer's disease: effects on pathophysiological molecular pathways of the disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Mar 12;22(6):2897.
11. Valenzuela PL, Castillo-García A, Morales JS, de la Villa P, Hampel H, Emanuele E, Lista S, Lucia A. Exercise benefits on Alzheimer's disease: State-of-the-science. *Ageing research reviews*. 2020 Sep 1;62:101108.
12. Lange-Asschenfeldt C, Kojda G. Alzheimer's disease, cerebrovascular dysfunction and the benefits of exercise: from vessels to neurons. *Experimental gerontology*. 2008 Jun 1;43(6):499-504.
13. Urano Y, Takahachi M, Higashiura R, Fujiwara H, Funamoto S, Imai S, Futai E, Okuda M, Sugimoto H, Noguchi N. Curcumin derivative GT863 inhibits amyloid-beta production via inhibition of protein N-glycosylation. *Cells*. 2020 Feb 3;9(2):349.

14. Hatami M, Abdolahi M, Soveyd N, Djalali M, Togha M, Honarvar NM. Molecular mechanisms of curcumin in neuroinflammatory disorders: a mini review of current evidences. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*. 2019 May 1;19(3):247-58.
15. Atluri VS, Tiwari S, Rodriguez M, Kaushik A, Yndart A, Kolishetti N, Yatham M, Nair M. Inhibition of Amyloid-Beta production, associated neuroinflammation, and Histone Deacetylase 2-mediated epigenetic modifications prevent neuropathology in Alzheimer's disease in vitro Model. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2020 Jan 15;11:342.
16. Jang BG, Lee J, Choi B, Koh YH, Kim MJ. Unexpected beta-amyloid production by middle doses of resveratrol through stabilization of APP protein and AMPK-mediated inhibition of trypsin-like proteasome activity in a cell model of Alzheimer's disease. *Food and Chemical Toxicology*. 2021 Jun 1;152:112185.
17. Grinan-Ferre C, Bellver-Sanchis A, Izquierdo V, Corpas R, Roig-Soriano J, Chillón M, Andres-Lacueva C, Somogyvári M, Sóti C, Sanfeliu C, Pallas M. The pleiotropic neuroprotective effects of resveratrol in cognitive decline and Alzheimer's disease pathology: From antioxidant to epigenetic therapy. *Ageing Research Reviews*. 2021 May 1;67:101271.
18. Stocco A, Coppedè F. Role of epigenetics in Alzheimer's disease pathogenesis. *Neurodegenerative disease management*. 2018 Jun;8(3):181-93.
19. Cacabelos R, Teijido O. Chapter 22 - Epigenetic Drug Discovery for Alzheimer's Disease. In: *Epigenetics of Aging and Longevity*. 2018.
20. Romanenko M, Kholin V, Koliada A, Vaiserman A. Nutrition, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *Frontiers in psychiatry*. 2021 Aug 5;12:712673.
21. Sun YX, Jiang XJ, Lu B, Gao Q, Chen YF, Wu DB, Zeng WY, Yang L, Li HH, Yu B. Roles of gut microbiota in pathogenesis of Alzheimer's disease and therapeutic effects of Chinese medicine. *Chinese Journal of Integrative Medicine*. 2020 Sep 1:1-9.
22. Kolahdouzan M, Hamadeh MJ. The neuroprotective effects of caffeine in neurodegenerative diseases. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2017 Apr;23(4):272-90.
23. M Yelanchezian YM, Waldvogel HJ, Faull RL, Kwakowsky A. Neuroprotective effect of caffeine in Alzheimer's disease. *Molecules*. 2022 Jun 10;27(12):3737.

24. Ko Y, Chye SM. Lifestyle intervention to prevent Alzheimer's disease. *Reviews in the Neurosciences*. 2020 Nov 18;31(8):817-24.
25. Chen S, Gan D, Lin S, Zhong Y, Chen M, Zou X, Shao Z, Xiao G. Metformin in aging and aging-related diseases: Clinical applications and relevant mechanisms. *Theranostics*. 2022;12(6):2722.
26. Djupsjö C, Kuhl J, Andersson T, Lundbäck M, Holzmann MJ, Nyström T. Admission glucose as a prognostic marker for all-cause mortality and cardiovascular disease. *Cardiovascular diabetology*. 2022 Nov 26;21(1):258.
27. Hsiao YH, Chang CH, Gean PW. Impact of social relationships on Alzheimer's memory impairment: mechanistic studies. *Journal of biomedical science*. 2018 Dec;25(1):1-8.
28. Momtaz S, Hassani S, Khan F, Ziaee M, Abdollahi M. Cinnamon, a promising prospect towards Alzheimer's disease. *Pharmacological Research*. 2018 Apr 1;130:241-58.
29. Mirmosayyeb O, Tanhaei A, Sohrabi HR, Martins RN, Tanhaei M, Najafi MA, Safaei A, Meamar R. Possible role of common spices as a preventive and therapeutic agent for Alzheimer's disease. *International journal of preventive medicine*. 2017;8.
30. Li M, Cai N, Gu L, Yao L, Bi D, Fang W, Lin Z, Wu Y, Xu H, Li H, Hu Z. Genipin attenuates Tau phosphorylation and A β levels in cellular models of Alzheimer's disease. *Molecular Neurobiology*. 2021 Aug;58(8):4134-44.



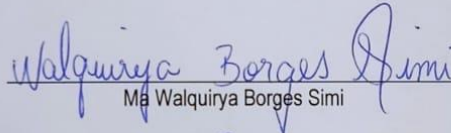
Ata de Defesa


No dia 07 de dezembro de 2023, às 20:00h no auditório III, bloco C, deu-se início ao Exame de Defesa do aluno Luiz Guilherme Bastos Sateles, aluno regularmente matriculado no curso de Biomedicina do UNIVAG Centro Universitário que apresentaram seu Trabalho de Conclusão de Curso intitulado VISANDO A EPIGENÉTICA NA PREVENÇÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA. O aluno teve como Orientadora professora Ma Walquirya Borges Simi e foram Membros da Banca :

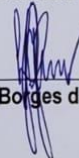
Membro 1 – Ma Belgath Fernandes Cardoso Kempa

Membro 2 – Ma. Leticia Borges da Silva Heinen

O aluno foi arguido pela Banca, durante o tempo considerado necessário, tendo obtido pelo trabalho a nota 9,3 (.....). **A nota final de cada aluno é definida individualmente pelo professor da disciplina considerando sua participação em todo processo de desenvolvimento do trabalho, seja o comparecimento às orientações, seja a produção do trabalho, até a apresentação final.** A sessão foi encerrada às.....h, e, nada mais havendo, eu, orientadora, lavrei a presente ata que vai assinada pelos membros da Banca Examinadora.


Ma Walquirya Borges Simi


Ma Belgath Fernandes Cardoso Kempa


Ma. Leticia Borges da Silva Heinen