**Tema: A epigenética da doença de Alzheimer: fatores e implicações terapêuticas**

**Introdução**

A doença de Alzheimer é bem conhecida como uma patologia neurodegenerativa, porém admite-se que ainda não foram elucidados e entendidos completamente todos os mecanismos envolvidos em sua progressão. Ao considerar-se os aspectos histológicos, a doença é caracterizada pelo surgimento e acúmulo da substância β amilóide (Aβ) e placas senis, provenientes da quebra da proteína precursora amilóide (APP). A presença dessas substâncias, portanto, levam à perda neuronal, comprometimento das sinapses e desenvolvimento de processo inflamatório. A forma da doença que é considerada como a mais prevalente entre os casos é a de desenvolvimento tardio, ou seja, seu surgimento ocorre em pacientes com idade mais avançada. E sua fisiopatologia, é multifatorial, envolvendo fatores genéticos, ambientais e biológicos que interagem entre si, de forma a provocar seu desencadeamento.

A partir disso, algumas questões surgiram à respeito do papel exercido pela epigenética em seu mecanismo, se concentrando em pontos específicos como, a metilação do DNA, o remodelamento da cromatina, as modificações geradas nas histonas e a regulação existente em RNAs não codificadores. O foco no entendimento dos mecanismos epigenéticos participantes da doença, pode ser fundamental para se elaborar hipóteses sobre a sua progressão, diagnóstico e novos alvos terapêuticos, dado a gama de fatores envolvidos que podem ser estudados com profundidade para o desenvolvimento de um tratamento.

**Descrição do Problema**

Entre os mecanismos epigenéticos considerados, observa-se a metilação do DNA, que é caracterizada pela adição de grupos metil em regiões ricas em citosina/guanina, como as ilhas de CpG, um processo iniciado pelas DNA metiltransferases (DNMT). Em relação à este processo, investiga-se a possibilidade de que padrões de metilação diferentes dos usuais, podem ser um dos fatores epigenéticos que contribuem para o desenvolvimento da doença de Alzheimer, principalmente a ocorrência de hipometilação ou, hipermetilação, em genes importantes para o funcionamento normal das células nervosas. Portanto, observar esses padrões alterados em genes específicos, é fundamental para que seja possível mapear as alterações e, assim, identificar biomarcadores da doença e possíveis alvos terapêuticos. Outro mecanismo abordado é o remodelamento da cromatina, sabe-se que as caudas das histonas são muito suscetíveis à mudanças, como: modificações covalentes, acetilação, metilação, fosforilação e ubiquitinação em diversos pontos. Entre essas mudanças, uma atenção maior é dada à acetilação, visto que esse processo é associado à maiores taxas de transcrição, enquanto que a desacetilação, ao contrário, diminui a expressão gênica por favorecer a condensação da cromatina. As enzimas responsáveis pela desacetilação são as histonas desacetilases (HDAC), em estudos com modelos animais apresentando a doença de Alzheimer, foi possível correlacionar os altos níveis dessas enzimas com o impedimento da expressão de genes importantes para a memória, processos de aprendizagem, neuroplasticidade e efetividade das sinapses. Demonstrando assim, que as modificações nas histonas também são contribuições para a progressão da patologia. E, por fim, considerando a atuação de RNA não codificadores, diversos miRNA, que podem atuar silenciando ou inibindo a tradução de mRNA, foram identificados, tanto em modelos animais, quanto em amostras de pacientes com Alzheimer, onde foi demonstrado seu envolvimento com a produção da proteína amilóide e níveis altos dessas moléculas foram detectados.

**Ferramentas de biologia molecular para a solução do problema**

O conhecimento e a determinação dos padrões de alterações epigenéticas que ocorrem na doença de Alzheimer, bem como os conhecimentos à respeito de como é feita a regulação do genoma, são fundamentais para que se possa pensar em estratégias que resultem na inibição ou reversão das modificações observadas. Dado que os processos epigenéticos são dinâmicos, pode-se buscar por formas de modulá-los, como por exemplo, utilizando fármacos, e também através da compreensão da influência dos fatores ambientais, para que assim seja possível delinear hábitos individuais que contribuam para a prevenção da doença.

Em relação à metilação do DNA, estudos mostram que seria interessante aumentar a viabilidade de metionina, através de fontes na dieta, como a vitamina B12 e os folatos, para que dessa forma a expressão da proteína amiloide e presenilina, que participa do processo de neurodegeneração, diminua através da metilação dos genes. Além dessa estratégia, também pode-se utilizar inibidores da enzima DNMT, para modular farmacologicamente a metilação dos genes envolvidos com o risco de desenvolver a doença. Outro alvo de atuação seria a modificação das histonas, em que se pode considerar o uso de inibidores das desacetilases, como o ácido valpróico, vorinostat (SAHA), nicotinamida, que já são substâncias utilizadas em outras doenças do sistema nervoso e mostram resultados animadores em modelos animais com DA. Através de sua ação farmacológica, podem ser capazes de prevenir a produção e agregação de β amilóide (Aβ) e, também, manter a acetilação em genes importantes que estão envolvidos no bom funcionamento da memória.

O desafio para o tratamento farmacológico da doença é encontrar moléculas com propriedades que sejam capazes de atravessar a barreira hematoencefálica. Os dois tipos de inibidores, de DNMT e de desacetilases, são moléculas com grande potencial, capazes de ultrapassar a barreira, mas ainda mostram alguns problemas relacionados à citotoxicidade e baixa estabilidade química, sendo assim, ainda há a necessidade de buscar por novas soluções. Um exemplo, seria o desenvolvimento de nanopartículas carreadoras de fármacos, que consigam passar através da BHE, que é um bom método para se considerar em uma terapia envolvendo RNA não codificadores, a qual é outra frente de abordagem epigenética. Em estudos envolvendo a ação de miRNA, foi observado que alguma dessas moléculas específicas possuem a capacidade de inibir a expressão da proteína precursora amilóide (APP) e de beta-secretase 1 (BACE1), enzima que cliva APP, além de miRNA reguladores que mostraram melhorar a função da memória e a densidade sináptica. Portanto, torna-se evidente a importância do entendimento dos mecanismos epigenéticos e, dos mecanismos regulatórios do genoma, para que mais pesquisas sejam realizadas e possam contribuir na criação de novos métodos e tratamentos para patologias de mecanismos complexos, e com forte atuação de fatores genéticos, como a doença de Alzheimer.

Link do artigo: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6283895/>