

## Variantes Genéticas de ABCA1 e APOE Relacionadas a Metabolismo Lipídico como Fator de Risco para Doença de Alzheimer do Tipo Tardio

Dorotéia RS Souza<sup>1</sup>; Marcela AS Pinhe<sup>2</sup>; Michele L Gregório<sup>2</sup>; Antonio C Brandão<sup>1</sup>; Sidney Pinheiro Junior<sup>1</sup>; Marcelo A Nakazone<sup>3</sup>; Gisele F Sousa<sup>4</sup>; Greiciane MS Florim<sup>4</sup>; Camila M Mazeti<sup>5</sup>; João C Cação<sup>6</sup>; Waldir A Tognola<sup>7</sup>

1- Docente Depto Biologia Molecular FAMERP; 2- Doutoranda FAMERP; 3- Médico Depto. de Cardiologia; 4- Bióloga Bolsista FAPESP; 5- Bióloga Colaboradora FAMERP; 6-Docente Depto Clínica Médica; 7-Docente Depto Ciências Neurológicas

Fonte de Financiamento: Bolsa Auxílio à Pesquisa (BAP – FAMERP 2010-2011)

**Introdução:** A doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência nos países ocidentais, caracterizando-se clinicamente por distúrbio progressivo de memória e demais funções cognitivas, além de alterações comportamentais. Destacam-se entre os fatores de risco para DA do tipo tardio, idade, história familiar e polimorfismo genético da apolipoproteína E (apo E). Há referência da participação do colesterol na regulação e clivagem da proteína precursora da beta-amilóide (APP), importante na formação de placas senis presentes em grande quantidade no hipocampo na DA. Nesse caso, outros genes relacionados com o metabolismo de lipoproteínas e colesterol, além da apo E, também têm sido estudados. Inclui-se *adenosine triphosphate binding cassette transporter 1* (ABCA1), cujo polimorfismo associa-se à alterações no efluxo do colesterol, no metabolismo de apoE e secreção de  $\beta$ -amilóide. **Objetivos:** analisar a distribuição alélica e genotípica do polimorfismo ABCA1 – *Sty I* em pacientes com DA do tipo tardio, comparado a controles; avaliar a distribuição alélica e genotípica do polimorfismo apoE-*Hha I* associado ao polimorfismo ABCA1 – *Sty I* em pacientes com DA do tipo tardio; avaliar conjuntamente os alelos de risco, visando identificar um subgrupo de risco para DA. **Metodologia:** Serão estudados 120 indivíduos distribuídos em dois grupos: Grupo Estudo (GE) – 60 pacientes com DA do tipo tardio e Grupo Controle (GC) – 60 idosos sem demência. O DNA será extraído de sangue periférico e submetido à amplificação por reação em cadeia de polimerase (PCR) e restrição enzimática, seguido de eletroforese em gel de poliacrilamida, coloração com brometo de etídeo e visibilização em luz ultravioleta. A análise estatística compreenderá a aplicação de teste exato de Fisher ou qui-quadrado. Será admitido nível de significância para  $p < 0,05$ . **Resultados esperados:** é crescente a evidência de que o colesterol possui papel importante na regulação e clivagem da proteína precursora da beta-amilóide (APP), que gera o fragmento amiloidogênico beta-amilóide (BA), integrante principal das placas senis depositadas em grande número em regiões específicas do cérebro de indivíduos com doença de Alzheimer (DA). Estudos epidemiológicos mostram que níveis elevados de colesterol na meia idade elevam o risco de desenvolver a doença. Nesse contexto, alterações nos níveis séricos de colesterol total e da fração de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDLc) são relacionadas com a ação de BA no cérebro em indivíduos com DA. No entanto, pouco é conhecido sobre o mecanismo pelo qual o colesterol participa desse processo. São reconhecidas variantes genéticas envolvidas no metabolismo de lipoproteínas e colesterol, tornando-se candidatas a fatores de risco para DA, como o alelo *APOE\*4* da apolipoproteína E (apo E), que participa de vias metabólicas de lipídios. Variantes genéticas de ABCA1 podem influenciar o efluxo do colesterol no cérebro, além de atuar no metabolismo de APOE e secreção de  $\beta$ A, o que tem estimulado também sua investigação na DA. No entanto, são escassos ou inexistentes, particularmente em casuísticas brasileiras, estudos avaliando a associação entre variantes genéticas de ABCA1 e apoE na DA, o que poderia caracterizar subgrupos de risco e esclarecer a relação entre variantes genéticas envolvidas no metabolismo de lipídios e a patogênese da doença.