



Evidência de epistasia entre os genes *ECA* e *APOE* sobre a suscetibilidade à doença de Alzheimer

Silva, Vanessa Kappel da⁽¹⁾; Machado, Fernanda da Silva⁽¹⁾; Barros, Alessandra Chiele⁽¹⁾; Dias, Ana Amélia Cipriani⁽²⁾; Andrade, Fabiana Michelsen de⁽¹⁾

1 Centro Universitário Feevale

2 Universidade de Caxias do Sul (UCS), E-mail para contato: nessa.silva@terra.com.br

A Doença de Alzheimer (DA) é a desordem neurodegenerativa progressiva de maior causa de demência em pacientes com idade elevada. A suscetibilidade a essa doença depende de fatores genéticos e ambientais. Entre os genes de suscetibilidade para essa doença, encontra-se a apolipoproteína E, produzida em abundância pelo cérebro e responsável pelo transporte de lipídios e pela manutenção da homeostasia do colesterol no sistema nervoso central. Esta proteína existe em três isoformas, codificadas pelos alelos *E*2*, *E*3* e *E*4*, sendo que a diferença entre elas é a substituição de aminoácidos nos resíduos 112 e 158. A enzima conversora de angiotensina (*ECA*) é um componente do sistema renina-angiotensina. Um polimorfismo no íntron 16 do gene da *ECA* consiste em uma inserção/deleção (*I/D*) de uma seqüência de 287 pares de bases, que está associado com as concentrações de *ECA* no sangue. No cérebro, a *ECA* tem a função central de modular o turnover da dopamina, sugerindo um possível envolvimento na doença de Parkinson através da diminuição da síntese de dopamina pelos neurônios. De acordo com o papel desempenhado pelo sistema renina-angiotensina no cérebro, o gene da *ECA* tornou-se um gene candidato a ser estudado para avaliar o seu papel como fator de risco para a DA. No entanto, o papel da *ECA* continua controverso, pois alguns autores relatam que a *ECA* está envolvida na DA e outros discordam. O objetivo do presente trabalho é avaliar a influência do polimorfismo *I/D* no gene *ECA* sobre a DA, e sua interação com a variação no gene *APOE*. A seleção dos pacientes com provável DA foi realizada a partir dos critérios descritos pelos grupos NINCDS-ADRDA, obtendo-se uma amostra de 37 indivíduos. Esse grupo foi comparado com uma amostra de 85 pacientes da população em geral, sem nenhuma doença neurológica declarada. Para a extração de DNA foram utilizados 5 ml de sangue periférico e a genotipagem foi realizada por PCR para o gene *ECA*, e por meio de PCR-RFLP, com enzima de restrição *Hha* I para o gene *APOE*. A análise estatística foi realizada utilizando o programa SPSS na versão 10.0 e o programa GraphPad InStat 3.06. As freqüências alélicas foram comparadas entre a amostra controle e a amostra de DA. A distribuição de genótipos da *ECA* e da *APOE* estão de acordo com o equilíbrio de Hardy-Weinberg tanto em pacientes quanto em controles. As freqüências alélicas diferiram significativamente quando comparamos a amostra de DA com a amostra controle tanto em relação à *APOE*, quanto em relação à *ECA*. Os alelos *E*4* e *ins* foram mais freqüentes na amostra de pacientes, quando comparados à amostra controle ($p=0,004$ e $p=0,02$ respectivamente). Quando comparamos o gene *ECA* entre o grupo controle e o grupo com DA, em não portadores do alelo *E*4*, foi percebido que o alelo *ins* é bem mais freqüente no grupo com DA (76,5%) do que no grupo controle (42,3%; $p=0,0007$). Além disto, há um aumento de freqüência do genótipo *ins/ins* para o grupo com DA (58,8%), em relação ao grupo controle (23%; $p=0,008$). Já quando comparamos estes valores em indivíduos portadores do alelo *E*4*, é possível perceber que não existe nenhuma diferença significativa. As freqüências alélicas para o gene *ECA* em pacientes e controles estão de acordo com aquela detectada em algumas literaturas, onde a presença do alelo *ins* da *ECA* influencia na suscetibilidade à DA. A avaliação da influência da *ECA* em indivíduos portadores do alelo *E*4* e não portadores desse alelo demonstrou uma interação entre os dois genes no sentido de epistasia entre os alelos *E*4* e *ins*. Embora ambos sejam alelos de risco, quando são analisados em conjunto, a influência do alelo *ins* da *ECA* é anulada na presença do alelo *E*4*. Entretanto, quando avaliado separadamente, o alelo *ins* é um fator de risco para DA. Embora nossos dados estejam indicando esta interação, novas investigações com amostras maiores são necessárias para confirmar esta interação, uma vez que a mesma pode ser devido ao pequeno tamanho amostral.