



USO DO GENE TREM2 COMO BIOMARCADOR PARA O DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

RESUMO: Introdução: Com o aumento da longevidade da população, observa-se um aumento da prevalência de doenças neurodegenerativas, como a Doença de Alzheimer (DA) – importante causa de demência em idosos. Visando descobrir novas alternativas para diagnóstico e tratamento da doença, novos biomarcadores são estudados como o Receptor Desencadeante da Expressão de Células Mieloides Tipo 2 (TREM2). **Objetivos:** Discutir a expressão do TREM2 na resposta inflamatória do cérebro e a relação de sua mutação ao aparecimento da DA. **Metodologia:** Revisão sistemática através de um estudo retrospectivo e descritivo por meio do banco de dados *Pubmed*. **Resultados e discussão:** TREM2 regula o processo inflamatório em tecidos periféricos através da modulação da liberação de citocinas inflamatórias. **Conclusão:** TREM2 poderá ser utilizado, no futuro, como um biomarcador capaz de avaliar a velocidade de progressão da DA e a eficácia de tratamentos, demonstrando a relevância do tema para o conhecimento médico e a necessidade de novos estudos.

Palavras-chave: Doenças neurodegenerativas. Inflamação. TREM2.

1 INTRODUÇÃO

O aumento da longevidade, a rapidez para diagnósticos e tratamentos de doenças e o desenvolvimento de novas terapias e medicamentos tem contribuído para o aumento da qualidade de vida da população brasileira, de acordo com projeções feitas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas (2013), no ano de 2033 a população com mais de 60 anos superará os 20% da população total do Brasil.

Com o aumento da população de idosos ocorre uma maior incidência de doenças neurodegenerativas na população, entre estas, podemos destacar a Doença de Alzheimer como uma importante causa de demência na população com idade superior aos 60 anos. De acordo com Falco *et al.* (2016), uma das hipóteses para o surgimento da doença de Alzheimer ocorre devido a neuroinflamação induzida pela micróglia frente a deposição de peptídeo beta amiloide e formação de placas neuríticas (senis).

O aparecimento da doença está ligado tanto a formação de placas neuríticas, quanto a capacidade do organismo em remover de forma eficaz o peptídeo beta amiloide depositado no tecido nervoso. Entre os fatores que controlam a atividade inflamatória, a proteína transmembrana TREM2, segundo Colonna (2003), é responsável por potencializar a fagocitose, inibir a produção de citocinas pelos Receptores *toll-like*, regular o

desenvolvimento e função de células dendríticas e da micróglia. Assim a mutação no gene desta proteína pode contribuir para o aparecimento da neuroinflamação e em consequência da Doença de Alzheimer.

2 METODOLOGIA

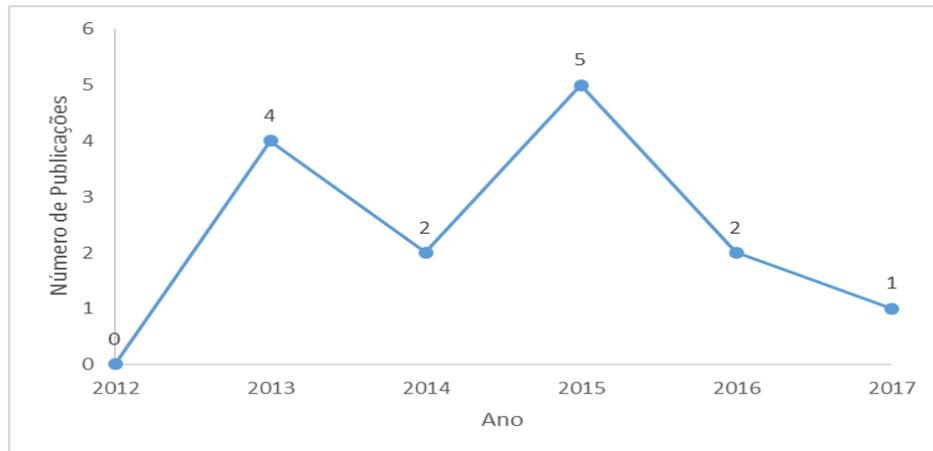
Foi realizado uma abordagem retrospectiva dos artigos publicados no banco de dados Norte-Americano *Pubmed*, no período que compreende os últimos cinco anos (data da pesquisa: 25/04/2017). Para seleção de artigos foram utilizados os descritores “TREM2”, “Alzheimer’s Disease” e “Inflammation”. Após a inserção dos descritores foram relacionados 23 artigos científicos. Destes, 8 (oito) publicações não foram consideradas para a presente revisão, sendo destas, 7 (sete) por serem artigos de revisões e 1 (uma) por não estar relacionado ao tema abordado. Desta forma 15 artigos científicos foram utilizados como base para esta revisão.

A análise estatística foi realizada através do programa “EXCEL” da Microsoft. Os dados foram relatados de forma descritiva em porcentagem e os artigos foram agrupados por ano de publicação, visando verificar a quantidade de publicações relacionadas ao tema em cada ano.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

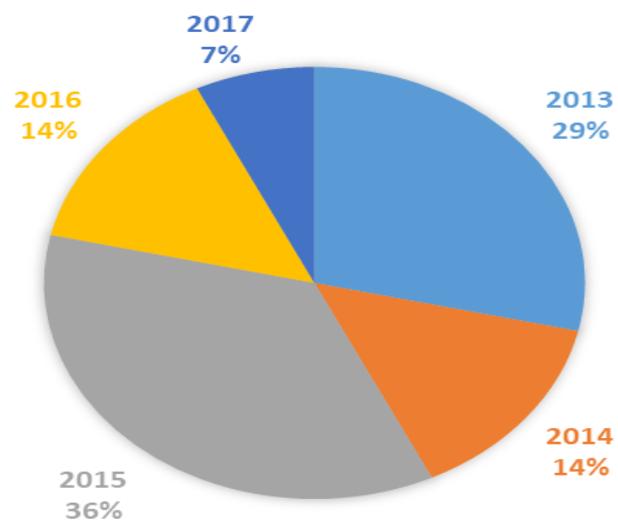
Após a aplicação dos descritores “TREM2”, “Alzheimer’s Disease” e “Inflammation” no banco de dados do *Pubmed*, foram relatados 23 artigos, após a seleção dos últimos 5 anos não houve redução no número de artigos. Destes, 8 não foram considerados por se tratarem de revisões a respeito do tema abordado e 1 artigo foi excluído por não tratar sobre a Doença de Alzheimer, mas sim sobre Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA).

Gráfico 1 - Número de Publicações por ano



Os 14 artigos avaliados neste estudo foram estratificados em: ano de publicação e título (Quadro 1). Foram listadas 14 publicações que relacionaram os descritores relacionados anteriormente.

Gráfico 2 - Proporção de publicações encontradas



Quadro 1 - Relação e estratificação de estudos anexados no Pubmed nos últimos 5 anos com os descritores: “TREM2”, “Alzheimer’s Disease” e “Inflammation”

ANO	NOME DO ARTIGO
2013	<i>Microglial beclin 1 regulates retromer trafficking and phagocytosis and is impaired in Alzheimer’s disease.</i>
2013	<i>TREM2 signaling, miRNA-34a and the extinction of phagocytosis</i>
2013	<i>Expression of the phagocytosis-essential protein TREM2 is down-regulated by an aluminum-induced miRNA-34a in a murine microglial cell line.</i>
2014	<i>Triggering receptor expressed on myeloid cells 2 knockdown exacerbates aging-related neuroinflammation and cognitive deficiency in senescence-accelerated mouse prone 8 mice</i>
2014	<i>TREM2 mutations implicated in neurodegeneration impair cell surface transport and phagocytosis</i>
2015	<i>Mitochondrial lysates induce inflammation and Alzheimer's disease-relevant changes in microglial and neuronal cells."</i>
2015	<i>CHF5074 (CSP-1103) induces microglia alternative activation in plaque-free Tg2576 mice and primary glial cultures exposed to beta-amyloid.</i>
2015	<i>DAP12 stabilizes the C-terminal fragment of the triggering receptor expressed on myeloid cells-2 (TREM2) and protects against LPS-induced pro-inflammatory response.</i>
2015	<i>The triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2) is associated with enhanced inflammation, neuropathological lesions and increased risk for Alzheimer's dementia.</i>
2015	<i>TREM2 deficiency eliminates TREM2+ inflammatory macrophages and ameliorates pathology in Alzheimer’s disease mouse models.</i>
2015	<i>Disease-associated mutations of TREM2 alter the processing of N-linked oligosaccharides in the golgi apparatus.</i>
2016	<i>Neurodegenerative disease mutations in TREM2 reveal a functional surface and distinct loss-of-function mechanisms</i>
2016	<i>Chronic Toxoplasma gondii infection enhances β-amyloid phagocytosis and clearance by recruited monocytes</i>
2017	<i>Immune hyperreactivity of Aβ plaque-associated microglia in Alzheimer's disease.</i>

Como principal característica do processo de envelhecimento, Jiang *et al.* (2014) afirma que a neuroinflamação está envolvida na patogênese de várias doenças relacionadas a senilidade, incluindo a doença de Alzheimer (DA). Embora os estudos genéticos da DA envolvam genes relevantes para a inflamação e a proteína amilóide β fibrilar promova a inflamação, segundo Wilkins *et al.* (2015), a compreensão da neuroinflamação da DA permanece incompleta.

A micróglia associada à placa de β -amilóide ($A\beta$) é hiperreativa na sua resposta imunitária e fagocitose, sugerindo a sua associação a placa senil como a principal fonte de neuroinflamação relacionada à patologia da DA (YIN, 2017). Porrini *et al.* (2015) afirmam que a perda de atividade fagocítica também desempenha um papel proeminente na patogênese da DA. O acúmulo de $A\beta$ como placas senis no cérebro, segundo Möhle *et al.* (2016), leva a neurodegeneração e comprometimento cognitivo. A formação de placas depende não apenas da quantidade de peptídeos $A\beta$ gerados, mas mais importante na sua remoção eficaz.

A fagocitose controla a homeostase do SNC facilitando a remoção de detritos celulares indesejados. Consequentemente, as deficiências em diferentes receptores ou proteínas envolvidas na fagocitose resultam em inflamação e neurodegeneração aumentadas. Embora vários estudos tenham identificado fatores extrínsecos que modulam a fagocitose na saúde e na doença, os reguladores intracelulares chave são menos compreendidos (LUCIN, 2013).

O receptor desencadeante expresso nas células mielóides 2 (TREM2), segundo Jiang *et al.* (2014), é um gene de risco recentemente identificado para DA, que regula o processo inflamatório em tecidos periféricos através da modulação da libertação de citocinas inflamatórias. Conforme Kleinberger *et al.* (2014), as variantes genéticas no TREM2 foram ligadas também à doença de Nasu-Hakola, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, demência frontotemporal (FTD) e síndrome de tipo FTD sem envolvimento ósseo. O TREM2 é um receptor imune inato preferencialmente expresso pela micróglia e está envolvido na inflamação e fagocitose, sendo um sensor-receptor glicosilado de tipo 1 da superfamília do gene da imunoglobulina-lectina expressa no sistema nervoso central humano (SNC). TREM2 normalmente funciona em vigilância imunológica, detecção e fagocitose, incluindo a depuração homeostática de detritos extracelulares deletérios (ZHAO; LUKIW, 2013).

O silenciamento do gene TREM2 ou DAP12 exacerbou significativamente as respostas pró-inflamatórias induzidas por lipopolissacarídeos (LPS). Os resultados apoiam um papel de DAP12 na estabilização do fragmento C-terminal de TREM2 (TREM2-CTF), protegendo deste modo contra as respostas pró-inflamatórias excessivas (ZHONG *et al.*, 2015).

A variante TREM2 está associada ao aumento da densidade de placas amiloides e emaranhados neurofibrilares em múltiplas regiões cerebrais, aumento da expressão gênica de TREM2 e TYROBP, diminuição dos níveis de proteínas TREM2, regulação positiva de citocinas pró-inflamatórias (ROUSSOS *et al.*, 2014).

Em um modelo murino, Möhle *et al.* (2016) relatam que a infecção crônica com *Toxoplasma gondii* foi associada com $A\beta$ reduzida e carga de placa em ratos 5xFAD. Após a

infecção, células mononucleares foram recrutados para o cérebro e apresentaram uma elevada capacidade fagocítica de A β . A micróglia expressou níveis elevados de TREM2, indicando que a infecção crônica por *Toxoplasma* melhora a β -amiloidose no referido modelo.

Em ratos DA deficientes para TREM2, os macrófagos CD45 (hi) Ly6C (+) são praticamente eliminados, resultando em inflamação reduzida e patologias amilóide e tau melhoradas. Estes dados sugerem um papel funcionalmente importante para os macrófagos TREM2 (+) na patogênese da DA e um papel inesperado e prejudicial do TREM2 na patologia da DA (JAY *et al.*, 2015).

Para determinar como as variantes de TREM2 contribuem para estas doenças, Kober *et al.* (2016) realizaram estudos estruturais e funcionais de proteínas de tipo selvagem e variantes. Revelando que as mutações encontradas na doença de Nasu-Hakola estão profundas enquanto que as variantes de risco de doença de Alzheimer são encontradas na superfície, sugerindo que estas mutações têm efeitos distintos na função de TREM2.

A regulação precisa da glicosilação de TREM2 é prejudicada quando a arginina a 47 é mutada para histidina. Os resultados conforme Park *et al.* (2015) sugerem que a diminuição da glicosilação e do tráfico de TREM2 do retículo endoplasmático / Golgi para a membrana plasmática por mutações pode inibir suas funções normais na membrana plasmática, o que pode contribuir para a doença.

Além do envelhecimento, Alexandrov *et al.* (2013) propõem nos resultados que um mecanismo epigenético envolvendo uma regulação negativa mediada por miRNA-34a, induzida pelo alumínio, pode prejudicar as respostas fagocíticas que, em última instância, contribuem para a acumulação, agregação, amiloidogênese e degeneração inflamatória no cérebro.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na literatura consultada pode-se constatar que o TREM2 solúvel poderá ser utilizado no futuro como um biomarcador eficaz para o diagnóstico de doenças neurodegenerativas, capaz de avaliar a velocidade de progressão da doença e a eficácia de tratamentos, demonstrando a relevância do tema para o conhecimento médico e a necessidade de novos estudos para determinação de formas rápidas e acessíveis para o diagnóstico precoce e tratamento da Doença de Alzheimer.

REFERÊNCIAS

ALEXANDROV, Peter N. *et al.* Expression of the phagocytosis-essential protein TREM2 is down-regulated by an aluminum-induced miRNA-34a in a murine microglial cell line. *Journal of inorganic biochemistry*, v. 128, p. 267-9, 2013.

COLONNA, Marco. TREMs in the immune system and beyond. *Nature Reviews Immunology*, v. 3, n. 6, p. 445, 2003.

IBGE. **Projeção da população do Brasil, por sexo e idade 2000-2060**. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2013.

FALCO, Anna de *et al.* Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. *Quím. Nova*, São Paulo, v. 39, n. 1, p. 63-80, jan. 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422016000100063&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 26 maio 2018.

JAY, Taylor R. *et al.* TREM2 deficiency eliminates TREM2+ inflammatory macrophages and ameliorates pathology in Alzheimer's disease mouse models. *Journal of Experimental Medicine*, p. jem. 20142322, 2015.

JIANG, Teng *et al.* Triggering receptor expressed on myeloid cells 2 knockdown exacerbates aging-related neuroinflammation and cognitive deficiency in senescence-accelerated mouse prone 8 mice. *Neurobiology of aging*, v. 35, n. 6, p. 1243-51, 2014.

KLEINBERGER, Gernot *et al.* TREM2 mutations implicated in neurodegeneration impair cell surface transport and phagocytosis. *Science translational medicine*, v. 6, n. 243, p. 243ra86-243ra86, 2014.

KOBER, Daniel L. *et al.* Neurodegenerative disease mutations in TREM2 reveal a functional surface and distinct loss-of-function mechanisms. *Elife*, v. 5, 2016.

LUCIN, Kurt M. *et al.* Microglial beclin 1 regulates retromer trafficking and phagocytosis and is impaired in Alzheimer's disease. *Neuron*, v. 79, n. 5, p. 873-86, 2013.

MÖHLE, Luisa *et al.* Chronic *Toxoplasma gondii* infection enhances β -amyloid phagocytosis and clearance by recruited monocytes. *Acta neuropathologica communications*, v. 4, n. 1, p. 25, 2016.

PARK, Ji Seon *et al.* Disease associated mutations of *TREM2* alter the processing of N linked oligosaccharides in the golgi apparatus. *Traffic*, v. 16, n. 5, p. 510-518, 2015.

PORRINI, V. *et al.* CHF5074 (CSP-1103) induces microglia alternative activation in plaque-free Tg2576 mice and primary glial cultures exposed to beta-amyloid. *Neuroscience*, v. 302, p. 112-20, 2015.

ROUSSOS, Panos *et al.* The triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (*TREM2*) is associated with enhanced inflammation, neuropathological lesions and increased risk for Alzheimer's dementia. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, v. 11, n. 10, p. 1163-70, 2015.

WILKINS, Heather M. *et al.* Mitochondrial lysates induce inflammation and Alzheimer's disease-relevant changes in microglial and neuronal cells. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 45, n. 1, p. 305-18, 2015.

YIN, Zhuoran *et al.* Immune hyperreactivity of A β plaque-associated microglia in Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, v. 55, p. 115-22, 2017.

ZHAO, Yuhai; LUKIW, Walter. *TREM2* signaling, miRNA-34a and the extinction of phagocytosis. *Frontiers in cellular neuroscience*, v. 7, p. 131, 2013.

ZHONG, Li *et al.* DAP12 stabilizes the C-terminal fragment of the triggering receptor expressed on myeloid cells-2 (*TREM2*) and protects against LPS-induced pro-inflammatory response. *Journal of Biological Chemistry*, v. 290, n. 25, p. 15866-77, 2015.