

Uma Revisão Atualizada Sobre o Uso de Biomarcadores para a Predição da Doença de Alzheimer

Samantha Azevedo Castro e Carlos Eduardo Thomaz

Centro Universitário da FEI – Eng. Elétrica

e-mail: sazevedo@fei.edu.br e cet@fei.edu.br

Resumo: A Doença de Alzheimer (DA) afeta cerca de 1,4 milhões de brasileiros. Usando a base de dados ADNI e artigos recentes, foram investigados os principais biomarcadores para a predição da DA. Os resultados mostram que alguns biomarcadores, tais como testes neuropsicológicos, possuem alta correlação entre si, apontando ser desnecessária a inclusão de todos esses valores numa análise multimodal futura.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, biomarcadores, análise multimodal.

1. Introdução

A Doença de Alzheimer (DA), forma mais comum de demência, é caracterizada pela perda de sinapse e degeneração neural, devido ao acúmulo de placas de β -amilóide e emaranhados neurofibrilares compostos de amilóide tau (WEINER et al., 2012).

Na última década, mesmo sem conhecimento suficiente da etiologia da doença, havia entendimento dos seus mecanismos, o que permitiu o desenvolvimento da medição das funções cognitivas, como o *Mini Mental State Examination* (MMSE), *Clinical Dementia Rating* (CDR), *Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS) e o *Functional Assessment Questionnaire* (FAQ).

No entanto, foi identificado que uma alteração nos sintomas cognitivos não significava uma alteração na evolução da doença. Este achado estimulou o interesse na detecção de alterações da DA e deu início ao desenvolvimento de biomarcadores que pudessem medir essas mudanças, tais como quantidade de β -amilóide₄₂ ($A\beta_{42}$), amilóide tau (t-tau) e tau fosforilado (ptau181) - presentes no fluido cerebrospinal (CSF) e associados ao aumento do depósito neurofibrilar, biomarcadores de risco como o APOE, Ressonância Magnética (MRI) e tomografia do cérebro, também conhecida como Positron Emission Tomography (PET) (WEINER et al., 2012).

2. Objetivos

Dentro do contexto previamente descrito, este artigo apresenta uma revisão atualizada sobre o uso de biomarcadores para a predição da DA. Estudos recentes (DAVATZIKOS et al., 2011) demonstram um aumento da acurácia de sistemas de predição quando são adicionados outros biomarcadores ao classificador, se comparado a sistemas de predição baseados, por exemplo, somente em exames de imagem.

3. Material e Métodos

A base de dados ADNI (*Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative*) (WEINER et al., 2012), utilizada neste trabalho, é um centro multi-estudos de desenvolvimento de biomarcadores clínicos, de imagem, genéticos e bioquímicos para detecção precoce e acompanhamento da DA, tendo se tornado a base de dados mais relevante e padronizada do mundo para o estudo dessa doença.

Por meio de um levantamento preliminar que considerou um modelo hipotético de desenvolvimento da doença (JACK JR, CLIFFORD R. et al., 2010) e artigos recentes de visibilidade internacional e alto fator de impacto científico sobre o tema, por exemplo (DAVATZIKOS et al., 2011; GRAY, K. R. et al., 2012; WEINER et al., 2012), foram apurados quais seriam os biomarcadores mais utilizados e os mais discriminantes em sistemas de predição da DA.

De posse dessas informações clínicas, de imagem, cognitivas, genéticas e demográficas, uma análise da correlação entre estes atributos foi realizada para uma amostra de 30 indivíduos com DA, extraídos do ADNI e selecionados aleatoriamente.

4. Resultados

A Figura 1 apresenta a lista de biomarcadores mais usados *versus* os mais discriminantes. Pode-se observar praticamente os mesmos biomarcadores em ambas as listas, com uma ligeira variação a

partir da terceira colocação. Pode-se notar também que biomarcadores de imagem ainda são os mais usados e mais discriminantes na predição da DA.

Biomarcadores mais usados		Biomarcadores mais discriminantes	
MRI	★★★★★	MRI	★★★★★
CSF	★★★★★	CSF	★★★★☆
CDR	★★★★☆	NB	★★★★☆
MMSE	★★★★☆	ApoE	★★★★☆
NB	★★★★☆	BMI	★★★★☆
FDG-PET	★★★★☆	FDG-PET	★★★☆☆
ApoE	★★★☆☆	CDR	★★★☆☆
ADAS	★★★☆☆	ADAS	★★★☆☆
FAQ	★★★☆☆	MMSE	★★★☆☆

Fig.1. Biomarcadores mais utilizados x mais discriminantes.

Informações extraídas do CSF - t-tau, p-tau e Aβ42, ficam em segundo lugar nas duas classificações, devido a sua intrínseca relação com os depósitos de placas de proteínas e degeneração neural, características etiológicas da doença. Biomarcadores cognitivos e neuropsicológicos, tais como MMSE, ADAS, CDR, FAQ e bateria de testes neuropsicológicos (NB) também apresentam relevância na predição.

A Figura 2 apresenta uma análise da correlação entre os 26 valores que compõem os biomarcadores descritos na Figura 1, exceto PET e *Body Mass Index* (BMI) para a amostra de DA investigada.

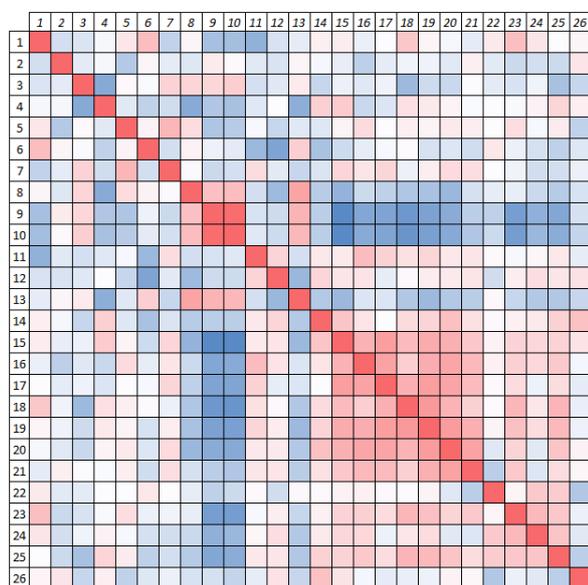


Fig.2. Matriz de correlação entre 26 biomarcadores para a DA, onde a cor vermelha representa correlação diretamente proporcional e a cor azul representa correlação inversamente proporcional. 1. Idade; 2. Peso; 3. MRI; 4. MMSE; 5. t-tau (CSF); 6. Aβ42 (CSF); 7. p-tau181 (CSF); 8. CDR; 9. ADAS; 10. ADAS Modificado; 11. ApoE Alelo 1; 12. ApoE Alelo 2; 13. FAQ; 14. Logical Memory (NB); 15. Clock

Drawing (NB); 16. Verbal Learning Test 1(NB); 17. Verbal Learning Test 2 (NB); 18. Verbal Learning Test 3 (NB); 19. Verbal Learning Test 4 (NB); 20. Verbal Learning Test 5 (NB); 21. Verbal Learning Test 6 (NB); 22. List B (NB); 23. Digit Span (NB); 24. Category Fluency Animals (NB); 25. Category Fluency Vegetables (NB); 26. Logical Memory Delayed (NB).

Pode-se observar que biomarcadores da NB (15-21 e 23-25) possuem alta correlação entre si, indicando que apresentam fundamentalmente as mesmas informações. O mesmo comportamento ocorre com os biomarcadores ADAS e ADAS Modificado (9-10).

5. Conclusões

De acordo com os resultados apresentados, os biomarcadores mais relevantes para a predição da DA são MRI, t-tau, p-tau e Aβ42 - presentes no CSF, MMSE, genótipo APOE e NB. No entanto, certos biomarcadores, como os exames incluídos na NB, possuem alta correlação entre si, apontando ser desnecessária a inclusão de todos esses valores numa futura análise e, possivelmente, permitindo a redução da dimensionalidade dos dados.

Em trabalhos subsequentes, pretende-se utilizar os biomarcadores mencionados acima numa análise multimodal, com o intuito de melhorar a acurácia dos sistemas de predição, em comparação com os já existentes.

Agradecimentos

A autora principal desse trabalho gostaria de agradecer a CAPES pelo auxílio fornecido.

Referências

- DAVATZIKOS, C. et al. **Prediction of MCI to AD conversion, via MRI, CSF biomarkers, and pattern classification.** *Neurobiology of Aging*, Elsevier, v. 32, n. 12, p. 2322–e19, 2011.
- GRAY, K. R. et al. **Random forest-based similarity measures for multi-modal classification of Alzheimer's Disease.** *Neuroimage*, Elsevier, 2012.
- JACK JR, CLIFFORD R. et al. **Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade.** *The Lancet Neurology*, v. 9, n. 1, p. 119-128, 2010.
- WEINER, M. W. et al. **The Alzheimer's Disease neuroimaging initiative: a review of papers published since its inception.** *Alzheimer's & Dementia*, Elsevier, v. 8, n. 1, p. S1–S68, 2012.