

Descobertas e avanços do sequenciamento de próxima geração na doença de Alzheimer

Findings and advancements of next-generation sequencing in Alzheimer's disease

Guilherme Nobre Nogueira^{1,5}, Rafaela Fernandes Gonçalves^{1,2,3,4}, Joel Lavinsky⁶, Gustavo Rassier Isolan^{1,2,3,4}

RESUMO

Introdução: O sequenciamento de nova geração (NGS) tem revolucionado a compreensão da doença de Alzheimer (DA), desvendando biomarcadores genéticos e transcriptômicos que aprimoram a estrutura ATN (beta-amiloide, Tau, neurodegeneração). Esses avanços iluminaram os papéis dos astrócitos reativos, deposição de amiloide e fosforilação de tau, ligando a neurodegeneração a vias moleculares específicas.

Objetivo: Avaliar o impacto do NGS na identificação de biomarcadores, na compreensão da patogênese da DA e no avanço de diagnósticos e tratamentos personalizados.

Método: Revisão narrativa foi conduzida usando os termos "doença de Alzheimer", "sequenciamento de próxima geração", "estrutura ATN" e "transcriptômica". Estudos publicados em inglês, com foco em NGS no diagnóstico ou tratamento da DA, foram incluídos.

Resultado: NGS identificou genes como APP, TREM2 e PLD3, juntamente com modificações epigenéticas ligadas à DA. Estudos transcriptômicos destacaram vias relacionadas à inflamação, disfunção sináptica e neurodegeneração. Além disso, os astrócitos reativos demonstraram mediar o acúmulo de beta-amiloide e a progressão da Tau.

Conclusão: Embora o NGS tenha transformado a pesquisa da DA, desafios como interpretação de dados e padronização de protocolos limitam sua aplicação clínica. No entanto, sua integração no modelo ATN e diagnósticos personalizados oferecem caminhos promissores para detecção precoce e terapias direcionadas.

PALAVRAS-CHAVE: Vacinas contra Alzheimer. Astrócitos. Terapia

Mensagem central

A mensagem central do artigo é que o sequenciamento de próxima geração (NGS) revolucionou a compreensão da doença de Alzheimer (DA) ao identificar biomarcadores genéticos e transcriptômicos que melhoram o modelo ATN (beta-amiloide, Tau, neurodegeneração). O estudo destaca o papel do NGS na identificação de genes e modificações epigenéticas associadas à DA, além de revelar mecanismos moleculares ligados à neuroinflamação e progressão da doença.

Perspectiva

O artigo enfatiza o potencial do NGS para melhorar o diagnóstico e o tratamento personalizado da DA, mas também reconhece desafios significativos, como a padronização de protocolos e a interpretação dos grandes volumes de dados gerados. Apesar dessas limitações, o artigo sugere que a integração do NGS no modelo ATN pode ser um passo fundamental para a personalização do diagnóstico e das terapias para DA.

ABSTRACT

Introduction: Next-generation sequencing (NGS) has revolutionized the understanding of Alzheimer's disease (AD), uncovering genetic and transcriptomic biomarkers that enhance the ATN (Amyloid-beta, Tau, Neurodegeneration) framework. These advancements have illuminated the roles of reactive astrocytes, amyloid deposition, and tau phosphorylation, linking neurodegeneration to specific molecular pathways.

Objective: To evaluate NGS's impact on identifying biomarkers, understanding AD pathogenesis, and advancing personalized diagnostics and treatments.

Method: A narrative review was conducted using terms like "Alzheimer's disease," "next-generation sequencing," "ATN framework," and "transcriptomics." Studies published in English, focusing on NGS in AD diagnosis or management, were included.

Result: NGS has identified genes such as APP, TREM2, and PLD3, along with epigenetic modifications linked to AD. Transcriptomic studies highlighted pathways related to inflammation, synaptic dysfunction, and neurodegeneration. Moreover, reactive astrocytes were shown to mediate beta-amyloid accumulation and tau progression.

Conclusion: While NGS has transformed AD research, challenges such as data interpretation and protocol standardization limit its clinical application. Nonetheless, its integration into the ATN model and personalized diagnostics offers promising avenues for early detection and targeted therapies.

KEYWORDS: Alzheimer vaccines. Astrocytes. Therapy

¹Centro Avançado de Neurologia e Neurocirurgia (CEANNE), Porto Alegre, RS, Brasil;

²Spoti Therapeutics, Porto Alegre, RS, Brasil;

³Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil;

⁴Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Biologia do Câncer Infantil e Oncologia Pediátrica, INCT BioOncoPed, Brasília, DF, Brasil;

⁵Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil;

⁶Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Nenhum | Recebido em: 14/05/2025 | Aceito em: 01/08/2025 | Data de publicação: 05/09/2025 | Correspondência: gisolan@yahoo.com.br | Editor Associado: Luiz Fernando Kubrusly

Como citar:

Nogueira GN, Gonçalves RF, Lavinsky J, Isolan GR. Descobertas e avanços do sequenciamento de próxima geração na doença de Alzheimer. BioSCIENCE. 2025;83:e00020

INTRODUÇÃO

A demência, definida como um declínio cognitivo em relação a uma linha de base anterior, prejudica significativamente as capacidades sociais e funcionais. A doença de Alzheimer (DA), a forma mais prevalente de demência, é caracterizada por prejuízos progressivos na memória, linguagem e funções executivas. Embora a história clínica, o exame neurológico e as ferramentas de diagnóstico tradicionais permaneçam fundamentais, a integração de biomarcadores aumentou substancialmente a precisão diagnóstica, embora principalmente em ambientes de pesquisa.^{1,2}

A estrutura ATN, uma marca registrada da patologia na DA, classifica-a em deposição de beta-amiloide (A), patologia Tau (T) e neurodegeneração (N). Estudos recentes sugerem que os astrócitos reativos atuam como intermediários entre o acúmulo de beta-amiloide e a fosforilação da Tau, estabelecendo conexões com interações vasculares. A neurodegeneração, representada por medidas como o metabolismo da glicose FDG-PET, quantifica o dano neuronal a jusante.³⁻⁶

Desde a sua criação em 2004, a estrutura ATN foi refinada por diretrizes como AA2024 e IWG2021, com NGS (Next-Generation Sequencing) se tornando ferramenta fundamental. Ao permitir análises genômicas e transcriptômicas abrangentes, o NGS forneceu informações valiosas sobre mecanismos moleculares e alvos terapêuticos na DA.^{1,2}

Esta revisão teve como objetivo avaliar o impacto das tecnologias NGS na compreensão, diagnóstico e tratamento da DA. Os objetivos específicos incluíram, identificar biomarcadores genéticos e transcriptômicos descobertos por meio de NGS, avaliar tanto a integração de NGS na estrutura ATN como a aplicabilidade clínica de achados baseados em NGS e obter orientações para pesquisas futuras em NGS e DA.

MÉTODO

Esta revisão narrativa foi conduzida consultando os bancos de dados PubMed, Embase e Cochrane usando termos de pesquisa como "Doença de Alzheimer", "Sequenciamento de próxima geração", "Estrutura ATN", "Astrócitos" e "Transcriptômica". Os critérios de inclusão exigiram artigos de pesquisa originais publicados em inglês, com foco nas aplicações de NGS no diagnóstico ou tratamento da DA e relevância para a estrutura ATN ou descoberta de biomarcadores. A estratégia de busca foi: "Alzheimer disease" OR/AND, "Next-generation sequencing" [MeSH terms] OR "NGS" OR "High-throughput sequencing" OR "Genome sequencing" OR "Genomic sequencing" OR "Transcriptomics" OR "RNA sequencing" AND "Biomarkers" OR "Genetic markers" OR "Transcriptomic profiles" OR "Molecular pathways" OR "ATN Framework".

DISCUSSÃO

A tecnologia de sequenciamento de próxima geração (NGS) transformou a pesquisa da DA, permitindo análise genômica detalhada e identificando novos fatores de

risco genéticos e reguladores epigenéticos ligados ao desenvolvimento e progressão da doença. Esta seção explora os principais avanços relatados na literatura recente, contextualizando os desafios e as perspectivas futuras para a aplicação clínica dessa tecnologia.

NGS tem sido crucial na descoberta de alelos raros em genes relevantes para a fisiopatologia da DA. Por exemplo, alterações no APP (Gene da proteína precursora amiloide) estão ligadas à produção patológica de beta-amiloide, uma marca registrada do sistema ATN e da neurodegeneração. Da mesma forma, o TREM2 (Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2), um gene vital na microglia, regula as respostas inflamatórias e a fagocitose de depósitos de beta-amiloide. Variantes raras neste gene aumentam o risco de DA em várias populações. Outra descoberta notável é a PLD3 (fosfolipase D3), identificada como potencial modulador do metabolismo lipídico e da homeostase neuronal, com variantes destacando a ligação entre neurodegeneração e disfunção metabólica. Essas descobertas mostram como o NGS oferece insights além dos genes clássicos como o APOE, ampliando o espectro de fatores de risco genéticos.

A aplicação de NGS em estudos de associação genômica ampla (GWAS) revolucionou a identificação de loci genéticos associados ao início e progressão da DA. Isso inclui a revelação de novos fatores de risco e moduladores epigenéticos que influenciam os fenótipos celulares no córtex e no hipocampo, anteriormente indetectáveis pelas técnicas convencionais. Além dos fatores de risco genéticos, o NGS permitiu a exploração de modificações epigenéticas, como metilação do DNA e regulação de microRNAs, que afetam diretamente a expressão de genes relevantes para a patogênese da DA.

Característica distintiva do NGS é sua capacidade de identificar variantes genéticas em nível individual. A abordagem "imparcial" da tecnologia permite a detecção simultânea de variantes genéticas raras e comuns, fornecendo uma base para estratégias terapêuticas individualizadas. Além disso, o NGS pode ser integrado ao sistema ATN (beta-amiloide, proteína Tau e neurodegeneração) para melhorar a precisão diagnóstica e prognóstica, incluindo a análise do transcriptoma e a detecção de assinaturas moleculares específicas do paciente. Essas aplicações destacam o potencial do NGS para passar da pesquisa para a prática clínica, especialmente na adaptação do tratamento com base em assinaturas genéticas e transcriptômicas.

Os avanços no NGS também forneceram informações sobre a progressão da DA dentro do modelo ATN. Evidências indicam que os astrócitos reativos desempenham papel crucial na transição entre as fases A (beta-amiloide) e T (fosforilação da proteína Tau), influenciando a vascularização cerebral e os mecanismos inflamatórios. A neurodegeneração, caracterizada por atrofia neuronal e perda funcional, pode ser correlacionada com assinaturas transcriptômicas e metabolismo da glicose, ambos mapeáveis via NGS.^{7,8}

Os astrócitos, atores essenciais na manutenção da homeostase do sistema nervoso central (SNC),

sofrem transformação reativa na DA, contribuindo significativamente para a neurodegeneração. Essas células, antes responsáveis pelo suporte de nutrientes, regulação de neurotransmissores e integridade da barreira hematoencefálica, tornam-se mediadores inflamatórios na DA. Posicionados na encruzilhada entre o acúmulo de beta-amiloide e a hiperfosforilação da Tau, os astrócitos reativos exacerbam a neuroinflamação, uma marca registrada da progressão da DA. Eles medeiam a disfunção vascular, rompendo a barreira hematoencefálica e promovendo o acúmulo de metabólitos tóxicos. As tecnologias NGS permitiram o perfil de expressão gênica em profundidade de astrócitos em vários estágios da DA, revelando vias-chave associadas à sinalização neuroinflamatória, desregulação metabólica e ativação de células gliais. Por exemplo, estudos recentes destacaram o envolvimento da via NF- κ B na reatividade dos astrócitos, influenciando os processos neuroinflamatórios e neurodegenerativos. Essa visão molecular detalhada abre novos caminhos para alvos terapêuticos destinados a modular as respostas astrocíticas e mitigar sua contribuição para a progressão da DA.

A progressão da neurodegeneração na DA tem sido tradicionalmente monitorada usando biomarcadores de imagem como FDG-PET (tomografia por emissão de pósitrons com fluorodesoxiglicose), que fornece informações sobre o metabolismo da glicose e a disfunção neuronal. No entanto, essas técnicas de imagem apenas arranham a superfície da compreensão dos fundamentos moleculares da doença. Com o advento do NGS, surgiu compreensão mais profunda da atrofia neuronal e das mudanças moleculares que impulsionam a neurodegeneração. Por exemplo, o NGS facilitou a identificação de variantes genéticas que influenciam a cascata amiloide e a propagação da Tau, como as dos genes APP, PSEN1 e TREM2.⁹ Além disso, o NGS permitiu a descoberta de marcadores moleculares associados à disfunção sináptica e morte neuronal, lançando luz sobre como a neurodegeneração progride em nível celular. Essas descobertas fornecem informações cruciais que podem levar a novos biomarcadores para detecção precoce e estratégias de tratamento personalizadas, destacando a necessidade de compreensão mais sutil da fisiopatologia da DA além das ferramentas tradicionais de imagem.

A transcriptômica, alimentada por NGS, revolucionou nossa capacidade de identificar e caracterizar genes e vias envolvidas na DA. Essa abordagem permite a análise de alto rendimento das alterações na expressão gênica em várias regiões do cérebro, fornecendo insights sem precedentes sobre os mecanismos moleculares subjacentes à DA. As vias desreguladas identificadas incluem aquelas relacionadas à plasticidade sináptica, respostas imunes, estresse oxidativo e metabolismo energético.¹⁰⁻¹² Por exemplo, alterações em genes envolvidos no tráfego de vesículas sinápticas, como SYN2, e genes relacionados ao sistema imunológico, como TREM2, foram implicados na patogênese da DA. A integração de dados transcriptômicos com biomarcadores clínicos (por exemplo, tomografia por

emissão de pósitrons amiloide) e neuroimagem (por exemplo, ressonância magnética) aumenta a precisão diagnóstica e oferece compreensão mais abrangente da progressão da doença. Além disso, os perfis transcriptômicos podem informar o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas que modulam essas vias desreguladas, avançando em direção a uma abordagem mais personalizada para o tratamento da DA. Com o NGS permitindo a identificação de assinaturas moleculares específicas, a medicina personalizada na DA é agora uma perspectiva tangível, afastando-se de tratamentos generalizados para aqueles que abordam as causas da doença em nível genético individual.

CONCLUSÃO

O avanço do NGS revolucionou a compreensão da DA, desvendando os intrincados mecanismos moleculares subjacentes à sua patogênese. A identificação de novos genes, biomarcadores epigenéticos e assinaturas transcriptômicas não apenas expandiu os horizontes da pesquisa, mas também destacou potenciais alvos terapêuticos e diagnósticos capazes de transformar o manejo da doença. A integração dos achados do NGS na estrutura da ATN ressaltou o papel crítico de fatores como astrócitos reativos e neurodegeneração na progressão clínica da DA, enfatizando sua importância para o desenvolvimento de intervenções mais precisas. À medida que tecnologias avançadas, como bioinformática e inteligência artificial se tornam mais acessíveis, elas desempenharão papel fundamental na análise e integração dos vastos conjuntos de dados gerados pelo NGS. Esses avanços, juntamente com a crescente convergência de neuroimagem funcional e biomarcadores, estabelecem base promissora para novos critérios diagnósticos que podem fazer a transição de ferramentas de pesquisa para aplicações clínicas de rotina. Assim, o futuro do tratamento da DA está em transformar os insights moleculares fornecidos pelo NGS em estratégias práticas que permitam o diagnóstico precoce, tratamentos personalizados e, em última análise, melhor qualidade de vida para os pacientes. Ao superar os desafios metodológicos e éticos, o NGS promete não apenas aprofundar nossa compreensão da DA, mas também inaugurar uma nova era de medicina de precisão para doenças neurodegenerativas.

Contribuição dos autores

Conceituação: Todos os autores

Redação (esboço original): Todos os autores

Redação (revisão e edição): Todos os autores

REFERÊNCIAS

1. Dubois B, Villain N, Schneider L, Fox N, Campbell N, Galasko D, et al. Alzheimer disease as a clinical-biological construct—an international working group recommendation. *JAMA Neurol.* 2024;81(12):1304–11. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2024.3770>
2. Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement.* 2024;20(8):5143–69. <https://doi.org/10.1002/alz.13859>
3. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007;6(8):734–

46. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70178-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70178-3)
4. Nitrini R. What is "biological Alzheimer's disease"? *Dement Neuropsychol.* 2024;18:e2024E001. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2024-E001>
5. Villain N, Michalon R. What is Alzheimer's disease? An analysis of nosological perspectives from the 20th and 21st centuries. *Eur J Neurol.* 2024;31(11):e16302. <https://doi.org/10.1111/ene.16302>
6. Schindler SE, Petersen KK, Saef B, Tosun D, Shaw LM, Zetterberg H, et al. Head-to-head comparison of leading blood tests for Alzheimer's disease pathology. *Alzheimers Dement.* 2024;20(11):8074–96. <https://doi.org/10.1002/alz.14315>
7. Chen Y, Yu Y. Tau and neuroinflammation in Alzheimer's disease: interplay mechanisms and clinical translation. *J Neuroinflammation.* 2023;20(1):165. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02853-3>
8. Novoa C, Salazar P, Cisternas P, Gherardelli C, Vera-Salazar R, Zolezzi JM, et al. Inflammation context in Alzheimer's disease, a relationship intricate to define. *Biol Res.* 2022;55(1):39. <https://doi.org/10.1186/s40659-022-00404-3>
9. Jonsson T, Stefansson H, Steinberg S, Jonsdottir I, Jonsson PV, Snaedal J, et al. Variant of TREM2 associated with the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2012;368(2):107–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211103>
10. Düz E, İlğün A, Bozkurt FB, Çakır T. Integration of genomic and transcriptomic layers in RNA-Seq data leads to protein interaction modules with improved Alzheimer's disease associations. *Eur J Neurosci.* 2024;60(11):6891–08. <https://doi.org/10.1111/ejn.16600>
11. Dai Z, Pang X, Chen N, Fan X, Liu W, Chen Z, et al. Network medicine approach unravels endophenotype signature in Alzheimer's disease through large-scale comparative proteomics analysis: vascular dysfunction as a prime example. *J Chem Inf Model.* 2024;64(19):7758–71. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.4c01344>
12. Sforzini L, Marizzoni M, Bottanelli C, Kunšteková V, Zonca V, Saleri S, et al. Transcriptomic profiles in major depressive disorder: the role of immunometabolic and cell-cycle-related pathways in depression with different levels of inflammation. *Mol Psychiatry.* 2024;30(4):1308–1. <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02736-w>