

Modelagem de Rede de Interação Proteína-Proteína (PPI) como Estratégia para Compreender os Processos Moleculares da Doença de Alzheimer

Isabella Viana de Medeiros¹ (isabellavmedeiros.farma@gmail.com)

Victória Régia Portela Duarte¹ (victoriaportela4@gmail.com)

Marlon Dayan Farias Menezes¹ (marlondayanfm@gmail.com)

Sarah Aparecida Lima Miranda¹ (sarahfarma.ml@gmail.com)

Marcus Vinicius Oliveira Barros De Alencar² (marcus.alencar@uninta.edu.br)

Magda Elisa Turini da Cunha^{2*} (magdaturini@uninta.edu.br)

¹Discente do curso de Farmácia no Centro Universitário (UNINTA), Sobral-CE, Brasil. ²Docente no Centro Universitário (UNINTA), Sobral-CE, Brasil. *Orientador.

Resumo:

A Doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência no mundo, caracterizada por um declínio cognitivo progressivo associado à deposição de peptídeos β -amiloide ($A\beta$), formação de emaranhados neurofibrilares e neuroinflamação crônica. Este estudo teve como objetivo analisar, por meio da modelagem de rede de interação proteína-proteína (PPI), os principais genes associados à DA para compreender as conexões funcionais entre os mecanismos moleculares da patologia. Foram selecionados 12 genes-chave com base em sua relevância na literatura e no banco de dados NCBI Gene: APP, PSEN1, PSEN2, MAPT, APOE, TREM2, CLU, GFAP, S100B, C1QA, C1QB e C1QC. As interações foram obtidas do banco de dados *STRING* (v12.0) e analisadas no software *Cytoscape*, com um escore de confiança ≥ 0.7 . A rede gerada revelou 53 interações entre os 12 nós, indicando alta conectividade. A Apolipoproteína E (APOE) apresentou o maior grau de interação, seguida pela Proteína Precursora Amiloide (APP) e pela Clusterina (CLU), configurando-se como o principal *hub* da rede. A análise funcional evidenciou os processos de amiloidogênese (APP, PSEN1, PSEN2), transporte lipídico e depuração de $A\beta$ (APOE, CLU, TREM2), resposta glial (GFAP, S100B) e ativação do sistema complemento (C1QA, C1QB, C1QC). Essa interação revela um eixo patológico central que conecta a deposição amiloide, a neuroinflamação e a disfunção glial, contribuindo para a perda sináptica e a degeneração neuronal. Conclui-se que a abordagem *in silico* baseada em redes PPI é uma ferramenta poderosa para

compreender a fisiopatologia da DA e identificar alvos terapêuticos potenciais, podendo subsidiar futuras pesquisas que integrem análises multiômicas e a avaliação de compostos neuroprotetores.

Descritores: Interação Proteína-Proteína; Doença de Alzheimer; Bioinformática.

Introdução:

A Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais prevalente de demência neurodegenerativa e representa um desafio crescente de saúde pública global, especialmente diante do envelhecimento populacional observado mundialmente. Clinicamente, a doença é caracterizada por um declínio cognitivo progressivo que compromete a memória, pensamento, linguagem e comportamento. Patologicamente, é definida pela deposição extracelular de peptídeos beta-amiloide ($A\beta$) em placas senis e pela formação de emaranhados neurofibrilares intracelulares de proteína Tau hiperfosforilada. Contudo, a patogênese da DA vai muito além desses dois marcadores clássicos e envolve processos multifatoriais que incluem neuroinflamação crônica, disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, alterações na comunicação sináptica e desequilíbrios na homeostase celular (SCHELTENS et al., 2021)..

A ativação desregulada de micróglia e astrócitos têm papel central nesse processo, contribuindo para o dano neuronal e amplificando a progressão da doença por meio da liberação de citocinas inflamatórias, espécies reativas de oxigênio e alterações metabólicas. Além disso, a DA apresenta grande heterogeneidade clínica e biológica, com variações no início dos sintomas, velocidade de progressão e perfis de biomarcadores, refletindo a interação entre fatores genéticos, ambientais e epigenéticos. Essa heterogeneidade reforça que a doença não pode ser compreendida apenas por mecanismos isolados, mas sim como o resultado de perturbações em sistemas moleculares interconectados.

Diante dessa complexidade, a análise de proteínas ou vias individuais torna-se insuficiente. A fisiopatologia da DA emerge de um desequilíbrio em redes biológicas amplas, nas quais a alteração de uma proteína pode repercutir em múltiplas rotas metabólicas e imunológicas. Nesse contexto, a análise de Redes de Interação Proteína-Proteína (PPI) se destaca como uma abordagem essencial da biologia de sistemas. A modelagem de redes PPI permite

compreender como proteínas-chave se conectam, identificar módulos funcionais perturbados e reconhecer proteínas altamente conectadas (hubs), que atuam como pontos de convergência entre diferentes vias patológicas.

A integração de dados genômicos, transcriptômicos e proteômicos por meio de métodos bioinformáticos fortalece esse tipo de análise, possibilitando a identificação de padrões funcionais que não seriam evidentes em abordagens tradicionais. Ao analisar uma rede PPI composta por genes amplamente associados à DA, é possível visualizar a arquitetura molecular da doença de forma mais abrangente e identificar potenciais alvos terapêuticos ou biomarcadores emergentes.

Essa visão sistêmica se alinha às perspectivas contemporâneas de estudo da DA, que destacam a necessidade de compreender a doença como um distúrbio de redes biológicas interdependentes e não apenas como uma sequência linear de eventos patológicos.

A complexidade dessa condição também se reflete na dificuldade de desenvolver tratamentos eficazes. Ensaios clínicos com fármacos anti-amiloide, anti-inflamatórios, antioxidantes ou moduladores de Tau têm apresentado resultados variados e, muitas vezes, limitados. Isso ocorre, em parte, porque essas intervenções miram apenas um aspecto da doença, enquanto a DA opera como um sistema biológico multifatorial. Diante disso, abordagens que investigam interações moleculares em rede tornam-se ainda mais essenciais, pois permitem compreender como diferentes mecanismos se integram e influenciam uns aos outros.

Dessa forma, a presente análise busca contribuir para o entendimento integrado da DA, utilizando ferramentas computacionais para investigar interações funcionais entre genes relevantes e revelar como diferentes módulos moleculares se articulam na progressão da doença. Essa abordagem representa um passo importante para ampliar a compreensão dos mecanismos subjacentes e apoiar o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e precisas.

Objetivo:

Investigar as interações entre genes proeminentes associados à Doença de Alzheimer por meio da modelagem de uma rede PPI, a fim de identificar módulos funcionais, proteínas centrais e compreender como diferentes

mecanismos moleculares contribuem de forma integrada para a fisiopatologia da doença.

Metodologia:

Os genes associados à Doença de Alzheimer foram selecionados com base em uma revisão da literatura e consulta ao banco de dados NCBI Gene, resultando na escolha de 12 genes com forte evidência de envolvimento na patogênese da DA: APP, PSEN1, PSEN2, MAPT, APOE, TREM2, CLU, GFAP, S100B, C1QA, C1QB e C1QC. As interações proteína-proteína (PPI) foram analisadas utilizando o banco de dados STRING (Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins, v12.0). A rede foi então visualizada e analisada topologicamente com o software Cytoscape (v3.9), avaliando-se parâmetros como o número de nós (proteínas), arestas (interações), grau de conectividade e coeficiente de agrupamento, que indicam a relevância funcional das proteínas no contexto da doença.

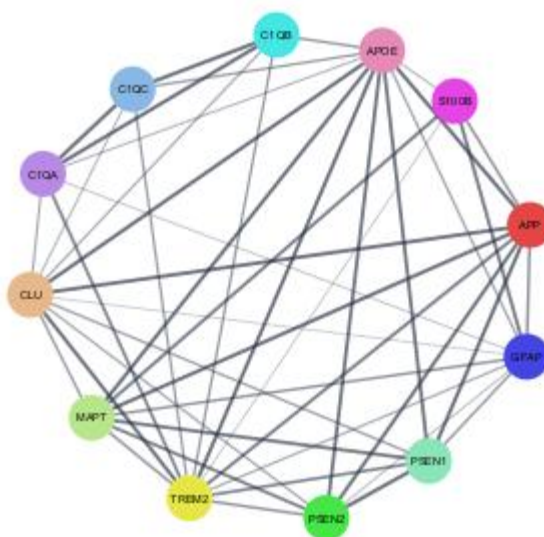
Resultados e Discussão:

A rede de interação proteína-proteína (PPI) construída a partir dos 12 genes selecionados mostrou um padrão altamente conectado, totalizando 53 interações entre os nós analisados. Esse nível de conectividade indica que alterações em algumas dessas proteínas podem repercutir em vários processos celulares ao mesmo tempo. Essa interpretação está alinhada com o modelo atual da Doença de Alzheimer (DA), em que alterações moleculares precedem o

aparecimento dos sintomas clínicos e evoluem de forma integrada ao longo das fases pré-clínica e sintomática (SCHELTENS et al., 2021).

Figura 1 – Rede de interação proteína-proteína (PPI) associada à Doença de Alzheimer (DA). Visualização gerada no software *Cytoscape* (v3.9) a partir de dados do banco *STRING* (v12.0).

Na análise topológica, APOE apareceu como o principal hub da rede, seguido por APP e CLU. A posição central de APOE reforça sua importância na



doença, já que a proteína participa diretamente da depuração de A β , do metabolismo lipídico e da regulação da resposta inflamatória cerebral (SCHELTENS et al., 2021). Isso significa que alterações em APOE podem influenciar vários módulos patológicos ao mesmo tempo, o que ajuda a explicar por que o alelo $\epsilon 4$ é um forte fator de risco para a DA esporádica.

Entre os conjuntos funcionais identificados, o módulo da amiloidogênese, composto por APP, PSEN1 e PSEN2, foi o mais diretamente associado à produção do peptídeo A β . As presenilinas, componentes do complexo γ -secretase, exercem papel fundamental na clivagem do APP, e mutações em PSEN1 e PSEN2 podem aumentar a produção de formas mais agregáveis de A β , contribuindo para casos familiares de início precoce (SCHELTENS et al., 2021).

O conjunto do transporte lipídico e depuração celular, formado por APOE, CLU e TREM2, também se destacou. APOE e CLU atuam como proteínas de

transporte de lipídios e agregados proteicos, favorecendo a remoção de A β . Já o TREM2 regula a ativação microglial e a capacidade de fagocitose. Estudos mostram que a interação funcional entre TREM2 e APOE é essencial para que a micróglia responda adequadamente ao acúmulo de A β , e que a perda dessa função aumenta o risco de DA (GRATUZE; LEYNS; HOLTZMAN, 2018).

O conjunto de resposta glial, composto por GFAP e S100B, representa a ativação crônica de astrócitos. O aumento de GFAP é um marcador comum de astrogliose, enquanto níveis elevados de S100B podem intensificar estresse oxidativo e processos inflamatórios. A ligação entre metabolismo lipídico (APOE), inflamação microglial (TREM2) e resposta astrocitária (GFAP, S100B) reforça o papel central da glia na progressão da DA.

O conjunto do sistema complemento, composto por C1QA, C1QB e C1QC, também apresentou forte conectividade. A ativação do complexo C1q pela presença de A β marca sinapses para remoção pela micróglia, processo que, quando exacerbado, contribui para a perda sináptica um dos principais correlatos neurobiológicos do declínio cognitivo na DA (SCHELTENS et al., 2021).

A integração desses módulos mostra como diferentes mecanismos de produção de A β , disfunção glial, inflamação e perda sináptica atuam de maneira interdependente. Um ponto particularmente relevante é a relação entre A β , Tau e inflamação glial. A oligomerização de A β desencadeia a ativação de micróglia e astrócitos, que passam a liberar mediadores inflamatórios capazes de aumentar a fosforilação da Tau. Esse processo favorece a formação de emaranhados neurofibrilares e a propagação de Tau entre neurônios, acelerando a degeneração neuronal (CHEN; YU, 2023). Assim, a inflamação atua como ponte entre o acúmulo de A β e a tauopatia, reforçando o caráter integrado da fisiopatologia da DA.

A posição central de APOE dentro da rede ajuda a visualizar como esses mecanismos se conectam. A proteína atua ao mesmo tempo na depuração de A β , na modulação da resposta microglial (via TREM2) e no equilíbrio lipídico envolvendo astrócitos e neurônios. Por isso, APOE funciona como ponto de interseção entre módulos distintos, tornando-se um dos alvos mais promissores para futuras estratégias terapêuticas.

A análise integrada da rede evidenciou não apenas os principais conjuntos funcionais, mas também a forma como esses agrupamentos tendem

a se organizar em torno de hubs específicos. A forte conexão entre proteínas relacionadas à amiloidogênese e à resposta imune sugere que o acúmulo de A β não é apenas um gatilho inicial, mas um agente capaz de reprogramar o comportamento de células gliais e de alterar profundamente o ambiente extracelular. Isso favorece a formação de microdomínios inflamatórios sustentados, que se ampliam ao longo do tempo e contribuem para a progressão da patologia.

Esse comportamento também explica por que certas regiões cerebrais são mais vulneráveis do que outras. O hipocampo, por exemplo, possui alta demanda metabólica e grande densidade de conexões sinápticas, tornando-se especialmente sensível à disfunção glial e à ativação exacerbada do complemento (SCHELTENS et al., 2021). Assim, o mapa de interações da PPI ajuda a compreender padrões regionais de vulnerabilidade observados na DA. Além disso, a presença de hubs fortemente conectados, como APOE, indica que intervenções direcionadas a proteínas centrais podem ter efeito mais abrangente do que terapias focadas em alvos periféricos.

Esses resultados reforçam que a DA não deve ser compreendida como um processo linear, mas como uma combinação de mecanismos interligados. A análise da rede PPI permite visualizar essas conexões e identificar proteínas-chave que podem orientar futuras pesquisas, especialmente em combinações terapêuticas que considerem vias múltiplas ao invés de alvos únicos.

Conclusão:

A modelagem da rede de interação proteína-proteína (PPI) evidenciou que a Doença de Alzheimer é um distúrbio multifatorial sustentado por uma complexa interconectividade entre processos de amiloidogênese, neuroinflamação e disfunção glial. O gene APOE destacou-se como o principal nó central, conectando funcionalmente módulos relacionados à deposição do peptídeo β -amiloide (APP, PSEN1, PSEN2), à resposta imune mediada pela micróglia e pelo sistema complemento (TREM2, C1Q) e à astrogliose (GFAP, S100B). Essa integração funcional reforça o papel do APOE como um mediador crítico entre as vias metabólicas e inflamatórias que impulsionam a neurodegeneração.

A identificação de proteínas centrais e de conjuntos funcionais interdependentes permite compreender com maior profundidade como a doença se organiza em nível sistêmico. Assim, este estudo contribui para reforçar a noção de que a DA deve ser abordada de maneira integrada, combinando dados experimentais, abordagens computacionais e estratégias terapêuticas multialvo, capazes de atuar de forma simultânea sobre os principais eixos patológicos.

A análise *in silico* da rede PPI mostrou-se uma ferramenta eficaz para identificar proteínas-chave e potenciais alvos terapêuticos, oferecendo uma base sólida para futuras abordagens integrativas.

Referências:

CHEN, Yan; YU, Yi. **Tau and neuroinflammation in Alzheimer's disease: interplay mechanisms and clinical translation.** *Journal of Neuroinflammation*, v. 20, n. 165, 2023.

GRATUZE, Mathias; LEYNS, Cara E. G.; HOLTZMAN, David M. **New insights into the role of TREM2 in Alzheimer's disease.** *Molecular Neurodegeneration*, v. 13, 2018.

SCHULTENS, Philip; DE STROOPER, Bart; KIVIPELTO, Miia; HOLSTEGÉ, Henne; CHÉTELAT, Gaël; TEUNISSEN, Charlotte E.; CUMMINGS, Jeffrey; VAN DER FLIER, Wiesje M. **Alzheimer's disease.** *The Lancet*, v. 397, n. 10284, p. 1577–1590, 2021.