
A AÇÃO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO NO ALZHEIMER - UMA REVISÃO.

THE ACTION OF THE IMMUNE SYSTEM ON ALZHEIMER'S - A REVIEW.

Nathalia Gutierrez Borcezi Edin^{1*}; Caroline Babicz¹; Juliane Nadal Dias Swiech²

1 - Discente do curso de Biomedicina da Universidade do Centro Sul de Maringá (UniCESUMAR - Ponta Grossa)

2 - Orientadora e Professora do Curso de Biomedicina da Universidade do Centro Sul de Maringá (UniCESUMAR - Ponta Grossa)

RESUMO:

A Doença de Alzheimer (DA) foi estudada pelo médico alemão Alois Alzheimer que denominou a neurodegeneração cerebral como gliose. O objetivo dessa pesquisa foi realizar uma revisão bibliográfica sobre a patologia e como o sistema imune atua na mesma. A metodologia incluiu bases de dados das plataformas Google Acadêmico, Pubmed, Revistas Nature e Science, SciELO (Scientific Eletronic Library Online), e Biblioteca Digital UniCesumar, com os descritores; exemplo: neurodegeneração e Alzheimer; linfócitos T e Alzheimer; neurônios e sistema nervoso; immune system and Alzheimer, neuroinflammation and Alzheimer; neurodegeneration and Alzheimer; lymphocytes T and Alzheimer; Tau and Alzhemeir protein. Os critérios de seleção incluíram 110 artigos publicados entre 2000 a 2020 em português e inglês, os que não correspondiam ao tema foram descartados restando 93. Uma das causas da Doença é a agregação de peptídeos beta-amiloides e da proteína Tau que são neurotóxicas, possivelmente iniciando a resposta que passa a atacar o sistema nervoso central, gerando a neurodegeneração da bainha de mielina e a neuroinflamação que aos poucos se alastra pelo cérebro, destruindo-o e causando os sintomas, teoricamente esse processo pode ser estagnado com tratamento farmacológico e outras terapias. Conclui-se que são necessários mais estudos para entender melhor a DA, o papel do sistema imune na mesma e busca por melhores tratamentos.

PALAVRAS-CHAVE: Neurodegeneração; Neuroinflamação; Proteína Tau; Microglia.

ABSTRACT:

Alzheimer's disease (AD) was studied by the German physician Alois Alzheimer who called brain neurodegeneration gliosis. The objective of this research was to conduct a literature review on the pathology and how the immune system works in it. The methodology included databases from Google Academic, Pubmed, Nature and Science Journals, SciELO (Scientific Electronic Library Online), and UniCesumar Digital Library, with the descriptors; example: neurodegeneration and Alzheimer; T and Alzheimer lymphocytes; neurons and nervous system; immune system and Alzheimer, neuroinflammation and Alzheimer; neurodegeneration and Alzheimer; lymphocytes T and Alzheimer; Tau and Alzhemeir protein. The selection criteria included those published between 2000 and 2020 in Portuguese and English, those that did not correspond to the subject were discarded leaving 93. One of the causes of the disease is the aggregation of beta-amyloid peptides and Tau protein which are neurotoxic, possibly initiating the response that starts attacking the central nervous system, generating the neurodegeneration of the myelin sheath and the neuroinflammation that slowly spreads through the brain, destroying it and causing the symptoms, theoretically this process can be stagnated with pharmacological treatment and other therapies. It is concluded that further studies are needed to better understand AD, the role of the immune system in it, and to search for better treatments.

KEYWORDS: Neurodegeneration; Neuroinflammation; Tau protein; Microglia.

1. INTRODUÇÃO

O médico alemão Alois Alzheimer, descreveu a patologia como “doença peculiar dos neurônios do córtex cerebral”, chamou a demência observada em uma mulher como “gliose”, hoje caracterizada como uma neuroinflamação das células da glia (Alzheimer et al., 1995; Town, 2010).

Afetando principalmente idosos, é uma doença neurodegenerativa progressiva no sistema nervoso central (SNC), destruindo a bainha de mielina (BM), estrutura que envolve os axônios dos neurônios para proteger as sinapses, conseqüentemente os neurônios colinérgicos e perda das sinapses. Inicia-se na região do hipotálamo (responsável por processamento das memórias, formação de novas memórias e seu armazenamento, ficando estas comprometidas) e se espalhando por toda a região do encéfalo (Dorey et al., 2014; Janus et al., 2001; Raskind, 1995; Wragg et al., 1989; Zhao, 2002).

A acumulação e a deposição de peptídeos beta-amilóides (β A) são uma das principais características na doença de Alzheimer (DA). Esta hipótese das placas amiloides diz que a DA é uma proteinopatia (doença causada por alteração nas proteínas), desencadeada pela produção, agregação e deposição anormal de β A. Teoricamente, se este distúrbio for prevenido ou revertido, pode-se estagnar a progressão e o desenvolvimento clínico da doença (Heneka et al., 2014).

A imunidade é um mecanismo de proteção e prevenção contra substâncias que invadem o corpo. A imunidade Inata existe em todos os organismos desde o seu nascimento e não é específica, e a imunidade adaptativa/adquirida é desenvolvida ao entrar em contato com o agente invasor (Akira et al., 2001; Gonçalves, 2012; Santos, 2020).

Na imunidade inata do SNC encontram-se as células microgлияis e astrócitos, que são basicamente macrófagos, que examinam o cérebro em busca de infecções/antígenos e danos. Porém, quando as microgлияs estão desreguladas, perdem sua capacidade de detectar as lesões na superfície celular como com as moléculas de classe I e II do complexo de Histocompatibilidade (MHC I e MHC II, respectivamente), atacando os neurônios (Hardy et al., 2002; Hotlzan et al., 2011; Jack et al., 2010).

A imunidade inata desregulada afeta inclusive o acúmulo de β A e Tau, o que favorece a neurodegeneração, pois em excesso, essas proteínas são neurotóxicas. Com o avanço da doença, o doente acaba por morrer de complicações inerentes, que levam a um estado de maior debilidade (Hardy et al., 2002; Hotlzan et al., 2011; Jack et al., 2010 Akira et al., 2001; Gonçalves, 2012).

As anomalias de β A e Tau ativam receptores de reconhecimento de padrões (PRR) ativando o sistema imune inato ao libertarem mediadores inflamatórios na patogênese da DA. De acordo com Hardy e Selkoe (2002), a hipótese da cascata amiloida, e a neurodegeneração na DA começam com a clivagem proteolítica da proteína precursora amilóide (amyloid precursor protein - APP) e resulta na produção, agregação e deposição da β A e placas senis. Cérebros de pacientes com DA, apresentam degeneração dos neurônios colinérgicos que liberam a acetilcolina como substância neurotransmissora (Auld et al., 2002; Bartus et al., 1999; Hardy et al., 2002; Town, 2010; Zhao, 2002).

Os astrócitos reativos e a expressão da fosfolipase A2 (phospholipase A2-PLA2) nessas células apresentam-se elevados, aumentando a atividade da via inflamatória do ácido araquidônico/prostaglandina, pois, os astrócitos liberam moléculas pró-inflamatórias, como as interleucinas (IL), prostaglandinas (PG), leucotrienos (LEU), tromboxanos (TX), fatores de coagulação e de complemento e proteases. As células da micróglia ativadas produzem diversos compostos neurotóxicos: radicais superóxidos, glutamato e óxido nítrico (NO). Mas é a exposição da microglia à substância β A que leva à liberação de fatores pró-inflamatórios, como o fator de necrose tumoral (TNF- α) e IL-1, IL-6 e IL-8 (Colton, 2010; Town, 2010).

2. METODOLOGIA

Buscou-se artigos, periódicos e livros com os descritores sistema imune e Alzheimer, neuroinflamação e Alzheimer, linfócitos T e Alzheimer, immune system and Alzheimer, neuroinflammation and Alzheimer nas plataformas Google Acadêmico, Pubmed, Revistas Nature e Science, SciELO (Scientific Electronic Library Online), e Biblioteca Digital UniCesumar. Foram aplicadas as seguintes descrições: sistema imune e Alzheimer; neuroinflamação e Alzheimer, neurodegeneração e Alzheimer; linfócitos T e Alzheimer, proteína Tau e Alzheimer; diagnóstico na Doença de Alzheimer; neurônios e sistema nervoso; células da glia. E em inglês: immune system AND Alzheimer, neuroinflammation AND Alzheimer; neurodegeneration AND Alzheimer; lymphocytes T AND Alzheimer; Tau AND Alzheimer protein; diagnosis in Alzheimer's Disease; glia cells. Para os critérios de seleção filtrou-se publicados entre 2000 a 2020 em português e inglês, obtendo-se 110 publicados após leitura rápida. Após leitura detalhada aqueles que não relacionassem o sistema imune na DA, neuroinflamação na DA tratamentos na DA foram descartados restando 93. Dos publicados restantes, algumas referências datam anteriormente ao ano

2000, e seus conteúdos utilizados pelos autores eram relevantes para serem considerados.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 Sistema imunológico e estruturas moleculares

A inflamação é uma reação do organismo através da imunidade inata projetada para proteger o indivíduo de patógenos e agentes nocivos, desencadeada em contato com os mesmos e/ou em lesões. A Micróglia e os Astrócitos expressam receptores de reconhecimento de padrões que reconhecem substâncias com potencial patogênico para os tecidos como PAMPs (Pathogen-Associated Molecular Patterns) e DAMPs (Damage-Associated Molecular Patterns) que ativam a resposta imunológica e neuroinflamação (Heneka et al., 2014; Trudler et al., 2010).

Caracteriza-se por eventos como edema (exsudação de fluido), dor, aumento do fluxo sanguíneo e da permeabilidade vascular na região danificada, pela migração e pelo acúmulo de leucócitos (neutrófilos, linfócitos, plaquetas, macrófagos, mastócitos, células dendríticas, células endoteliais e fibroblastos) do interior dos vasos sanguíneos para dentro do tecido (diapedese) e reparo tecidual (Abbas et al., 2000; Gomes-Leal, 2002; Lima et al., 2007).

3.1.1 Linfócitos T

As células T são sintetizadas pela medula óssea, e quando imaturas entram no córtex tímico através das artérias onde são amadurecidas, para posteriormente saírem para a circulação. O processo de maturação envolve a expressão de um receptor de células T (TCR) em funcionamento e dos correceptores CD4 ou CD8, os quais irão diferenciar os linfócitos e sua classe de histocompatibilidade, se T CD4+ - MHC II, se T CD8+ - MHC I. (Abbas et al., 2007).

Em um estudo foram isoladas e analisadas células imunitárias do sangue de indivíduos saudáveis e de indivíduos portadores de DA, descobriu-se uma subpopulação de células imunitárias tipo T CD8+ efector memória CD45RA+ (Temra) que estava associada à patologia (possivelmente atacando a bainha de mielina) (Heneka, 2020; Sallusto et al., 2004)

Células Temra (pertencentes ao grupo das células TCD8+) estão associadas à

memória imunológica, as quais secretam moléculas tanto inflamatórias quanto citotóxicas, sendo assim ligadas diretamente ao processo de neurodegeneração (Gate et al., 2020).

3.1.2 Células gliais – Microglia

As células gliais ou microglia são vistas como as principais células da resposta imune inata presentes no SNC, responsáveis pela resposta neuroinflamatória aguda ou crônica, devido às suas funções fagocitárias pelo parênquima cerebral (Cherny et al., 2001; Heneka et al., 2015; Jevtic et al., 2017; Martins, 2018; Minter et al., 2016; Neher et al., 2012; Rogers et al., 2001; Sereniki et al., 2008; Tuppo et al., 2005; Yang, 2019).

Em condições patológicas (neurodegeneração), a microglia se ativa, circula pelas células lesadas removendo os seus restos, ativando uma grande variedade de receptores de superfície incluindo o MHC e outros receptores do sistema complemento, tal como os macrófagos do sistema imune periférico (Block et al., 2007; Brown et al., 2003; Johnston et al., 2011; Parihar et al., 2004; Rogers et al., 2001; Sereniki et al., 2008; Tuppo et al., 2005).

3.1.3 Astrócitos

Os astrócitos atuam na manutenção e função cerebral, assim como no processamento da transmissão sináptica. Responde a agentes com potencial patogênico por hipertrofia, aumento de uma proteína ácida fibrilar e através da liberação de citocinas interleucinas (IL-6, NO, TNF- α (fator de necrose tumoral) e fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF)), que promovem ativação da própria astroglia. Os astrócitos reativos se agrupam em torno das placas senis, podendo ser vistos no cérebro de portadores de DA após sua morte (Carrero et al., 2012; Dorey et al., 2014; Halassa et al., 2010; Heneka et al., 2015; Henneberger et al., 2010; Martins, 2018; Minter et al., 2016; Yang, 2019).

3.1.4 Citocinas

A ativação das microglias é regulada por citocinas, que são cruciais para o desenvolvimento do SNC, e envolvidas em diversas respostas neuroinflamatórias (Meraz-Rios et al., 2013; Yang, 2019). Quando a microglia é exposta a agregados de β A ocorre o aumento de citocinas pró-inflamatórias, tais como: pró-interleucina 1 β , IL-6, TNF α e M-CSF. O M-CSF é predominantemente elevado no sangue e no SNC de portadores de DA, com

relação a indivíduos idosos saudáveis (Blum-Degen et al., 1995; Chang et al., 2017; Heneka et al., 2015; Jiang et al., 2011; Martins, 2018; Meda et al., 1999; Patel et al., 2005; Saijo et al., 2011).

O TNF- α é uma citocina pró-inflamatória muito presente e importante na DA, podendo apresentar funções benéficas ou prejudiciais em diferentes células neuronais (Chang et al., 2017). Sua produção é estimulada pelas $\beta A \alpha$ a partir das microgliais por meio da ativação do fator de transcrição NF- κB (Combs et al., 2001). A sua expressão também se eleva quando há β -secretase e γ -secretase, enzimas envolvidas na produção de βA e de APP durante o desenvolvimento da DA (Blasko et al., 2000; Liao et al., 2004). Dentre a IL-1, há a síntese de IL-1 β , muito presente no tecido cerebral de portadores de DA, age na regulação da síntese, na secreção e no processamento amiloidogênico de APP pelas células gliais (Liao et al., 2004). A IL-1 β elevada causa à ativação da sinalização da proteína quinase ocasionando uma hiperfosforilação da proteína Tau (Li et al., 2003; Sheng et al., 2000).

IL-6 induz uma hiperfosforilação da proteína Tau elevando os níveis do ativador de CDK5, formando emaranhados neurofibrilares, uma das principais características na DA (Quintanilla et al., 2004; Yang, 2019).

A IL-8 é um estimulante de capacitação dos neutrófilos e dos linfócitos T para que ajam nos locais inflamados (Gonçalves, 2012). A princípio identificadas como fator quimiotático que é secretado por macrófagos e monócitos ativos no sangue, com função de promover a migração dos leucócitos, e posteriormente como um fator para doenças autoimunes e inflamatórias, como sua exposição da microglia à βA que libera fatores pró-inflamatórios (IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- α) (Klafke, 2015; Sereniki et al., 2008).

3.1.5 Quimiocinas

As quimiocinas são citocinas quimiotáticas, mediadoras importantes da imunidade inata, sintetizadas pelos astrócitos e pelas microgliais, promovem a migração da microglia para os locais de presença de neuroinflamação elevando a expressão da mesma (Cyster, 1999; Martins, 2018; Ransohoff, 2002; Yang, 2019; Zuena et al., 2019). Os receptores CCR5 e CCR2 atuam na migração e função da microglia, sendo assim, também agem na evolução da doença (Guerreiro et al., 2011; Heneka et al., 2015; Martins, 2018; Minter et al., 2016).

É possível verificar diferenças significativas nas quimiocinas e seus receptores no

líquido cefalorraquidiano (LCR), no tecido cerebral e no plasma sanguíneo de pacientes com DA com relação aos níveis de indivíduos saudáveis (Liu et al., 2014; Yang, 2019; Zuena et al., 2019).

3.1.6 Agregados Tau

A proteína Tau, é observada com muita atenção em doenças neurológicas, denominadas de "Taupatias". É expressa principalmente por neurônios com uma localização axonal preferencial (Binder et al., 1985). A redistribuição pós-sináptica da Tau patológica, observada em casos de DA pode estar relacionada à neurotoxicidade, o que tornou possível observar Tau dendrítico in vivo interagindo com um receptor Fyn e também é possível medir a toxicidade β A por um receptor Fyn/NMDA (NR)/PSD95 acoplamento responsável pela excitotoxicidade (Ittner et al., 2010). Além disso, os prejuízos de sinalização de insulina a nível cerebral visto na DA podem estar associados a uma perda de função de Tau (Marciniak et al., 2017).

3.1.7 Mielina

A bainha de mielina é a camada protetora dos axônios, cerca de 40% é constituída por água, enquanto seus 60% restantes são constituídos de lipídeos, sendo então considerada pobre de hidratação, graças a isso, a bainha é considerada um revestimento descontínuo do axônio e sua função isolante se torna funcional (Mendes et al., 2011; Rosa et al., 2017; Simon et al., 2016).

A bainha de mielina exerce função de isolamento, e com isso acelera a velocidade de condução do impulso nervoso, que percorrem o axônio pelos nódulos de Ranvier, impedindo que haja a dissipação da energia elétrica. Os nódulos de Ranvier agem como replicadores dos impulsos que são fortalecidos, para que haja ao salto íons de sódio entram no nódulo seguidamente pelos canais de potássio que se abrem para dar impulso até o nódulo seguinte (Mendes et al., 2011).

3.2 A DOENÇA DE ALZHEIMER

A hipótese da cascata amilóide assume que a DA é uma doença proteica, na qual a produção, agregação e deposição anormais de β amilóide são eventos desencadeadores

e, portanto, hipoteticamente, se a doença for prevenida ou revertida, a progressão ou mesmo o desenvolvimento clínico da patologia pode ser interrompido, logo a doença atinge principalmente os idosos com mais de 65 anos, anterior a essa idade é precoce e outras características clínicas dão início insidioso, evolução lenta e imparável, cognitiva e disfunção, levando à demência e dependência total do indivíduo, a morte ocorre em média 7 a 10 anos após o diagnóstico (Silva Neto, 2014). Macroscopicamente, a doença de Alzheimer caracteriza-se por atrofia cerebral difusa (córtex cerebral (giros) e o hipocampo sofre degeneração, enquanto os ventrículos (sulcos) aumentam de tamanho ao encherem-se com fluído cérebro-espinhal (CSF)). Microscopicamente, duas lesões destacam-se: de placas senis, causadas por depósitos de amiloide beta (mais precoces) e dos emaranhados neurofibrilares, causados por depósitos de proteína Tau hiperfosforilada (mais tardios) (Auld et al., 2002; Barage et al., 2015; Bartus et al., 1999; Hardy et al., 2002; Masters et al., 2015; Yang, 2019).

3.2.1 Sintomas

Os sinais apresentados contiveram déficits de memória nova, alucinações e problemas comportamentais, deficiência de linguagem e de cognição, bem quanto sinais de reservas diferentes de proteínas no encéfalo atrofico, mais tardiamente destacados como manchas senis e emaranhados (Alzheimer, 1907; Falco et al., 2015). Outros sintomas surgem, perda de peso, lentidão, falta de concentração, demência, insônia (Dorey et al., 2014; Janus et al., 2001; Raskind, 2004; Wragg et al., 1989; Zhao, 2002).

3.2.2 Fatores de risco

Para alguns fatores de risco genéticos - APP, PS1 e PS2 - sejam afiliados à patologia de Alzheimer, a presença do alelo do gene apolipoproteína E do perfil 4 (apoE4) possui maior associação ao número de placas senis e placas vasculares, além de uma redução da função colinérgica em cérebros de doentes portadores dessa doença. O gene da APP localizado no cromossomo 21 e seu papel patogênico têm sido bastante investigados em função do acúmulo da proteína β A em cérebros de paciente. As ROS (espécies reativas de oxigênio) e RNS (espécies reativas de nitrogênio) desenvolvidas intracelularmente e extracelularmente por alguns mecanismos estão dentre os determinantes fatores de riscos intermediários, os quais partem e promovem a

neurodegeneração na patologia de Alzheimer esporádica (Kosunen et al.; 1995; Parihar et al., 2004; Perry et al., 2002; Poirier et al., 1995; Sereniki et al., 2008; Smith, 1999).

3.2.3 Prevenção

Segundo o Dr. Drauzio Varella, a adoção de uma dieta pobre em gordura, não ser fumante, consumir poucas bebidas alcoólicas e praticar atividade física regularmente auxiliam na prevenção do Alzheimer (Varella, 2019). O ômega-3 é bastante descrito para prevenção de DA, seu mecanismo de ação mais estudado é o ácido docosahexaenoico (DHA), por possuir propriedades neuroprotetoras, melhorar o fluxo na membrana plasmática e promover a neurogênese, limitando a síntese e acúmulo de peptídeo β -amiloide (Cole et al., 2014; Kylos, 2019).

Um estudo publicado com mais de 1000 idosos concluiu que o grupo que ingeriu mais ômega-3 apresentou menos peptídeo β -amiloide (Gu et al., 2012; Kylos, 2019). Das vitaminas do complexo B, incluindo folato, estão relacionadas a processos metabólicos neuronais (como na conversão de homocisteína em cisteína ou em metionina) agindo no desempenho cognitivo e diminuindo os níveis de β A e a inflamação (Chen et al., 2016; Kylos, 2019). As vitaminas C e E possuem propriedades antioxidantes que agem contra o estresse oxidativo, retardando o início da perda neuronal na DA prevenindo a disfunção da proteína Tau hiperfosforilada (Boothby et al., 2005; Kylos, 2019).

3.2.4 Diagnóstico

O diagnóstico de DA consiste no quadro clínico e na exclusão de outras demências por meio de exames laboratoriais, compreendendo os métodos de neuroimagem fundamental e funcional (Ressonância nuclear magnética-RNM, Tomografia computadorizada-TC, Tomografia por Emissão de Pósitrons-PET), e só pode ser certificado por discussões neuropatológicas, observando-se a atrofia dos giros (áreas de massa branca cerebral) (Caramelli et al., 2002; Hamelin et al., 2016; Knopman et al., 2001; Yasuno et al., 2012;).

3.2.5 Tratamentos

No mundo inteiro, estudos e pesquisas vêm sendo desenvolvidos para o tratamento

de DA. Martínez (2002), afirma que uma série de medicamentos que somados a terapias alternativas, estimulação intelectual, uma dieta rica em nutrientes (Ômega 3, vitaminas do complexo B, vitamina C e E), atividades físicas e um ambiente familiar agradável e seguro, ajudam a reduzir o avanço da DA, minimizando em parte, o sofrimento dos familiares que cuidam. Melhoram os sintomas, mas não curam a doença, porém, significa avanços determinantes para seu portador, e para as pessoas cuidadoras (Martínez, 2002; Silva d'Alencar et al., 2010).

3.2.5.1 Terapia farmacológica

Drogas dopaminérgicas agem estimulando a liberação de dopamina pelos receptores dopaminérgicos encontrados nos neurônios pós-sinápticos (Ferraz, 2004), como psicoestimulantes (dexanfetamina, metilfenidato, amantadina, bromocriptina e bupropiona) podem ser usadas para tratamento médico de apatia severa. Os estimulantes mentais podem causar palpitação, hipertensão, ansiedade, preocupação, distúrbios do sono e depreciação do apetite (Forlenza, 2000; Prudic et al., 1997; Sereniki et al., 2008).

Também há medicamentos que ajudam a influenciar as atividades diárias das pessoas e beneficiam sua autonomia retardando a degradação da acetilcolina, são os inibidores da acetilcolinesterase. Medicamentos inibidores para o tratamento dos sintomas da doença de Alzheimer também podem ser prescritos: galantamina, rivastigmina e donepezil memantina que agem inibindo a degradação da acetilcolina (inibidores da enzima acetilcolinesterase) podem auxiliar em casos avançados da doença, mas sempre dependem das características de cada paciente (IEFAP- Medicina dia a dia, 2020).

3.2.5.2 Terapia Gênica

A Terapia Gênica é uma técnica nova que busca intervenções na genética da patologia. Especialmente no tratamento do Alzheimer têm se significado muito eficiente em estudos empíricos executados, com casos de sucesso no estacionamento da doença e até mesmo a recuperação parcial da memória afetada (Rodrigues et al., 2020). O mecanismo de tratamento é converter o gene doente em um gene saudável, mas é difícil remover o gene e, em muitos casos, é absolutamente inoportuno (Linden, 2010; Nardi et al., 2002; Rodrigues et al., 2020). Utilizando técnicas de DNA recombinante, inserem no organismo os genes de interesse que substituem os genes defeituosos. Para a clivagem (corte) dos

genes de interesse, utilizam-se enzimas de restrição de DNA (reconhecedoras de genes específicos) assim como no DNA de um vetor (um vírus ou um plasmídeo) escolhido que varia dependendo da técnica utilizada (Santos et al., 2018; Nardi et al., 2002).

4. CORRELAÇÃO SISTEMA IMUNE E O ALZHEIMER

Sabe-se que o sistema imunológico no cérebro (que é composto por células imunocompetentes produtoras de citocinas) abre uma recente perspectiva para a comunicação entre o sistema imune e neurológico, provando uma dura correlação entre a função imunológica periférica e a DA. (Gonçalves, 2012). A resposta neuroinflamatória utiliza de células do sistema imunológico periférico presentes no SNC (microglia e os astrócitos principalmente) que liberam moléculas de proteínas como citocinas, quimiocinas, fatores de complemento e substâncias citotóxicas (Gonçalves, 2012; Reale et al., 2009).

A DA é diferenciada pela formação de emaranhados neurofibrilares e pelo arsenal da proteína β A, que provoca a resposta inflamatória. Foi expresso que, além da microglia fazer a reconhecida capacidade fagocitária, ocorre também à migração de monócitos derivados do sangue periférico, que circundam e removem a proteína β A. Quaisquer das mudanças observadas combinam com mudanças nas propriedades da inflamação crônica e doenças autoimunes que colocam o sistema imunológico periférico no centro da patologia (Gonçalves, 2012).

Com o objetivo de clarificar quais as alterações que ocorrem no sistema imune de indivíduos com demência e/ou com DA procedeu-se a uma caracterização fenotípica das diferentes populações, incluindo os linfócitos células B. Poucos são os grupos que se aventuram no estudo fenotípico desta população celular (Gonçalves, 2012). No entanto, muitos são os que apostam na imunização pela administração de β A42. Esta estimula os linfócitos B a produzirem anticorpos anti- β A provocando à ativação de células T e de células da microglia de modo a desencadear uma resposta imune. Esta estratégia tem apresentado várias desvantagens, entre as quais o desenvolvimento de meningoencefalite em 6% dos indivíduos envolvidos no ensaio clínico, reatividade do APP, micro hemorragias, entre outras (Delrieu et al., 2012).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

De fato, é importante o papel do sistema imunológico no sistema nervoso central,

pela microglia, pelos astrócitos e inclusive pelos próprios neurônios. A resposta imune crônica central nestes doentes levou à busca de uma resposta imune em nível periférico.

Os estudos buscam alterações dos linfócitos T e síntese de citocinas pró-inflamatórias, das células B que apresentam alterações evidentes, pela redução quantitativa, e também pela alteração na síntese de citocinas e das suas subpopulações (indicam uma ativação e/ou desregulação do sistema imune periférico anterior ao aparecimento dos sintomas da Doença). Busca-se estudar a fundo para ampliar e aprofundar os conhecimentos se a resposta imune periférica é uma causa ou uma consequência tardia da doença.

6. REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K. & JANEWAY JR, C. A. Immunology: Improving on Nature Review in the Twenty-First Century. Nature Review, v. 100, 129-138, 2000.

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H. & PILLAI, S. Cellular and Molecular Immunology. 6. ed. Editora Saunders, 2007.

AKIRA, S.; TAKEDA, K. & KAISHO, T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. Nature Immunology, v. 2, 675–680, 2021.

ALZHEIMER, A.; Neurol. Central. Ano 1907, 25, 1134. 1907.

ALZHEIMER, A.; STELZMANN, R. A; SCHNITZLEIN, H. N & MURTAGH, F. R. Na English l'ranslation of Alzheimer's 1907 Paper: "Uber eine eigenartige Erkankung der Hirnrinde". Viewpoint, v. 8, n. 6, 429-431,1995.

AULD, D. S.; KORNECOOK, T. J.; BASTIANETTO, S. & QUIRION, R. Alzheimer's disease and the basal forebrain cholinergic system: relations to β -amyloid peptides, cognition, and treatment strategies. Progress in Neurobiology, v. 68, n. 3, 209-245, 2021.

BARAGE, S. H. & SONAWANE, K. D. Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease. Neuropeptides, Jama, v. 52, 01- 18, 2015.

BINDER, Li.; FRANKFURTER, A & REBHUN, Li. The distribution of tau in the mammalian central nervous system. *The Journal Of Cell Biology*, v. 101, n. 8, 1371- 1378,1985.

BOOTHBY, L. A. & DOERING, P. L. Vitamin C and vitamin E for Alzheimer's disease. *SAGE Journals*, v. 39, n. 12, 2073-2080, 2005. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1345/aph.1e495>. Acesso em: 18 jan. 2021 às 16h 39 minutos.

BLASKO, I.; VEERHUIS, R.; STAMPFER-KOUNTCHEV, M.; SAURWEIN-TEISSL, M.; EIKELNBOOM, P. & GRUBECK-LOEBENSTEIN, B. Costimulatory effects of interferon-gamma and interleukin-1beta or tumor necrosis factor alpha on the synthesis of Abeta1-40 and Abeta1-42 by human astrocytes. *Neurobiology of Disease*, v. 7, 682-689, 2000.

BLOCK, M. L.; LUIGI, Z. & HONG, J. S. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 8, n. 1, 57–69, 2007.

BLUM-DEGEN, D.; MULLER, T.; KUNH, W.; GERLACH, M.; PRZUNTCK, H. & RIEDERER, P. Interleukin-1 beta and interleukin-6 are elevated in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's and de novo Parkinson's disease patients. *Neurosci Lett.*, v. 202, n. 1-2, 17-20, 1995.

BROWN, G. C. & BAL-PRICE, A. Inflammatory neurodegeneration mediated by nitric oxide, glutamate, and mitochondria. *Mol Neurobiol.*, v. 27, n. 3, 325-355, 2003.

CARAMELLI, P. & BARBOSA, M. T. Como diagnosticar as quatro causas mais frequentes de demência? *Rev. Bras. Psiquiatr.*, v. 24, n. 3, 07-10, 2002.

CARRERO, I.; GONZALO, M. R.; MARTIN, B.; SANZ-ANQUELA, J. M.; ARÉVALO-SERRANO, J.; GONZALO-RUIZ, A. Oligomers of β -amyloid protein ($A\beta$ 1-42) induce the activation of cyclooxygenase-2 in astrocytes via an interaction with interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α , and a nuclear factor κ -B mechanism in the rat brain. *Experimental Neurology*, v. 236, n. 2, 215-227, 2012

CHANG, R.; YEE, K.; SUMBRIA, R. K. Tumor necrosis factor α Inhibition for Alzheimer's Disease. *J Cent Nerv Syst Dis.*, v. 9, 01-05, 2017.

CHEN, H.; LIU, S.; JI, L.; WU, T.; JI, Y.; ZHOU, Y. & HUANG, G. Folic Acid Supplementation Mitigates Alzheimer's Disease by Reducing Inflammation: A Randomized Controlled Trial. Mukesh Kumar, v. 2016, p. 01-10, 2016.

COLE, G. M.; MA, Q. L. & FRAUTSCHY, S. A. Omega-3 fatty acids and dementia. National Institutes of Health (NIH), Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, v. 81, n. 2-3, 2014.

COLTON, C. A. & WILCOCK, D. M.; Assessing activation states in microglia. CNS & Neurological Disorders - Drug Targets, v. 20, n. 2, 174-191, 2010.

COMBS, C. K.; KARLO, J. C.; KAO, S. C. & LANDRETH, G. E. β -Amyloid Stimulation of Microglia and Monocytes Results in TNF α -Dependent Expression of Inducible Nitric Oxide Synthase and Neuronal Apoptosis. Journal of Neuroscience, v. 21, n. 4, 1179–1188, 2001.

CYSTER, J. G. Chemokines and Cell Migration in Secondary Lymphoid Organs. Journal of Neuroscience, v. 286, 2098-2102, 1999.

DELRIEU, J.; JEAN OUSSET, P.; CAILLAUD, C. & VELLAS, B. 'Clinical trials in Alzheimer's disease': immunotherapy approaches. Journal of Neurochemistry, v. 120, n. 1, 186–193, 2011.

DOREY, E.; CHANG, N.; LIU, Q. Y.; YANG, Z. & ZHANG, W. Apolipoprotein E, amyloid-beta, and neuroinflammation in Alzheimer's disease. Neuroscience Bulletin, v. 30, n. 2, 317-330, 2014.

FALCO, A.; CUKIERMAN, D. S.; HAUSER-DAVIS, R. A.; & REY, N. A. Doença de Alzheimer: Hipóteses Etiológicas e Perspectivas de Tratamento. Química Nova, v. 39, n. 1, 63-80, 2015.

FERRAZ, H. B., Agonistas Dopaminérgicos no tratamento da Doença de Parkinson. Revista Neurociências, ano 2004, v. 12, n. 04, 192-197, 2004. Disponível em: <http://revistaneurociencias.com.br/edicoes/2004/RN%2012%2004/Pages%20from%20RN%2012%2004-4.pdf>. Acesso em: 16 jan. 2021.

FORLENZA, O. V. Transtornos depressivos na doença de Alzheimer: diagnóstico e tratamento. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, v. 22, n. 2, 87-95, 2000.

GATE, D.; SALIGRAMA, N.; LEVENTHAL, O.; YANG, A. C.; UNGER, M. S.; MIDDELDORP, J.; CHEN, K.; LEHALLIER, B.; CHANNAPPA, D.; DE LOS SANTOS, M. B.; MCPRIDE, A.; PLUVINAGE, J.; ELAHI, F.; KYIN-YE TAM, G.; KIM, Y.; GREICIUS, M.; WAGNER, A. D.; AIGNER, L.; GALASKO, D. R.; DAVIS, M. M.; CORAY, T. W. Clonally expanded CD8 T cells patrol the cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease. *A Nature*, v. 577, 399–404, 2020.

GOMES-LEAL, W.; *Inflamação Aguda, Resposta Glial e Degeneração Axonal em um Modelo de Excitotoxicidade na Medula Espinhal*. 20D2. 197f. Tese (Pós-Graduação em Ciências Biológicas-Área de concentração em Neurociências) - Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará, Belém, 2002.

GONÇALVES, M. V. *Caracterização da Resposta Imune Periférica na Doença de Alzheimer*. Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra, 2012.

GU, Y.; SCHUPF, N.; COSENTINO, S. A.; LUCHSINGER, J. A. & SCARMEAS, N. Nutrient intake and plasma β -amyloid. *Neurology Journals*, v. 78, n. 23, 1832-1840, 2012.

GUERREIRO, R.; SANTOS-COSTA, Q. & AZEVEDO-PEREIRA, J. M. AS QUIMIOCINAS E OS SEUS RECEPTORES Características e Funções Fisiológicas. *Acta Médica Portuguesa*, v. 24, 967-976, 2021.

HALASSA, M. M. & HAYDON, P. G. Integrated Brain Circuits: Astrocytic Networks Modulate Neuronal Activity and Behavior. *Annual Review*, v. 72, 335–355, 2011.

HAMELIN, L.; LAGARDE, J.; DOROTHÉE, G.; LEROY, C.; LABIT, M.; COMLEY, R. A.; CRUZ DE SOUZA, L.; CORNE, H.; DAUPHINOT, L.; BERTOUX, M.; DUBOIS, B.; GERVAIS, P.; COLLIOT, O.; POTIER, M. C.; BOTTLAENDER, M. & SARAZIN, M. Early and protective microglial activation in Alzheimer's disease: a prospective study using 18 F-DPA-714 PET imaging. *Brain a journal of neurology*, v. 139, parte 4, 1252-1264, 2016.

HARDY, J. & SELKOE, D. J. The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and

Problems on the Road to Therapeutics. *Science*, v. 297, n. 5580, 353- 356, 2002.

HENEKA, M. T.; KUMMER, M. P. & LATZ, E. Innate immune activation in neurodegenerative disease. *Nature Reviews Immunology*, v. 14, 463–477, 2014.

HENEKA, M.T.; CARSON, M. J.; KHOURY, J. E.; LANDRETH, G. E.; BROSSERON, F.; FEINSTEIN, D. L.; JACOBS, A. H.; WYSS-CORAY, T.; VITORICA, J.; RANSOHOFF, R. M.; HERRUP, K.; FRAUTSCHY, S. A.; FINSEN, B.; BROWN, G. C.; VERKHRATSKY, A.; YAMANAKA, K.; KOISTINAHO, J.; LATZ, J.; HALLE, A.; PETZOLD, G. C.; TOWN, T.; MORGAN, D.; SHINOHARA, M. L.; PERRY, V. H.; HOLMES, C.; BAZAN, N. G.; BROOKS, D. J.; HUNOT, S.; JOSEPH, B.; DEIGENDESCH, N.; GARASCHHUK, O.; BODDEKE, E.; DINARELLO, C. A.; BREITNER, J. C.; COLE, G. M.; GOLENBOCK, D. T. & KUMMER, M. P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, v. 14, n. 4, 388-405, 2015.

HENEKA, M.T. T cells make a home in the degenerating brain. *Nature*, v. 577, 322- 323, 2020.

HENNEBERGER, C.; PAPOUIN, T.; OLIET, S. H. R. & RUSAKOV, D. A. Long-term potentiation depends on release of D-serine from astrocytes. *Nature*, v. 463, 232- 236, 2010.

IEFAP. In: Novos tratamentos para alzheimer: como melhorar a vida dos pacientes? 2020. Disponível em: <https://medicinadiaadia.com.br/confira-os-novos-tratamentos-para-alzheimer/#:~:text=Outros%20medicamentos%20inibidores%20que%20est%C3%A3o,e%20Aricept%C2%AE%20>. Acesso em: 19 jun. 2020 às 10h 13 minutos.

ITTNER, L. M.; KE, Y. D.; DELERUE, F.; BI, M.; GLADBACH, A.; EERSEL, J. V.; WÖFING, H.; CHIENG, B. C.; CHRISTIE, M. J.; NAPIER, I. A.; ECKERT, A.; STAUFENBIEL, M.; HARDEMAN, E. & GÖTZ, J. Dendritic function of tau mediates amyloid- β toxicity in Alzheimer's disease mouse models. *Journal Cell*, v. 142, n. 3, 387-397, 2010.

JACK JR., C. R.; KNOPMAN, D. S.; JAGUST, W. J.; SHAW, L. M.; AISEN, P. S.; WEINER, M. W.; PETERSEN, R. C. & TROJANOWSKI, J. Q. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *The Lancet Neurology*, v. 9, n. 1, 119-128, 2010.

JANUS, C. & WESTAWAY, D. Transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *Physiol Behav*, v. 73, 873-886, 2001.

JEVTIC, S.; SENGAR, A. S.; SALTER, M. W. & MCLAURIN, J. The role of the immune system in Alzheimer disease: Etiology and treatment. *Ageing Research Reviews*, v. 40, n. 1, 84-94, 2017.

JIANG, H.; HAMPEL, H.; PRVULOVIC, D.; WALLIN, A.; BLENNOW, K.; LI, R. & SHEN, Y. Elevated CSF levels of TACE activity and soluble TNF receptors in subjects with mild cognitive impairment and patients with Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, v. 69, 01-08, 2011.

JOHNSTON, H.; BOUTIN, H. & ALLAN, S. M. Assessing the contribution of inflammation in models of Alzheimer's disease. *Biochemical Society Transaction*, v. 39, n. 1, 886–890, 2011.

KLAFKE, K. Determinação do papel das citocinas inflamatórias IL-6 e IL-8 na proliferação, resistência quimioterápica e invasão celular em glioblastoma humano. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Bacharel em Biotecnologia com ênfase em Biotecnologia Molecular) - Graduanda, Comissão de Graduação do Curso de Biotecnologia, 2015.

KNOPMAN, D. S.; DEKOSKY, S. T.; CUMMINGS, J. L.; CHUI, H.; BLOOM, J. C.; RELKIN, N.; SMALL, G. W.; MILLER, B. & STEVENS, J. C. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, v. 56, n. 9, 1143- 1153, 2001.

KOSUNEN, O.; TALASNIEMI, S.; LEHTOVIRTA, M.; HEINONEN, O.; HELISALMI, S.; MANNERMAA, A.; PALJÄRVI, L.; RYYNÄNEN, M.; RIEKKINEN SR, P. R. & SOININEN, H. Relation of coronary atherosclerosis and apolipoprotein E genotypes in Alzheimer patients. *Stroke*, v. 26, n. 5, 743-748, 1995.

LI, Y.; LIU, L.; BARGER, S. W. & GRIFFIN, W. S. T. Interleukin-1 mediates pathological effects of microglia on tau phosphorylation and on synaptophysin synthesis in cortical neurons through a p38-MAPK pathway. *Journal of Neuroscience*, v. 23, n. 5, 1605-1611, 2003.

LIMA, R. R.; COSTA, A. M. R.; SOUZA, R. D. & GOMES-LEAL, W. Inflamação em doenças neurodegenerativas. Revista Paraense de Medicina, v. 21, n. 2, 29-34, 2007.

LINDEN, R. Terapia gênica: o que é, o que não é e o que será. Estudos avançados, v. 24, n. 70, p. 31-69, 2010.

LIU, C.; CUI, G.; ZHU, M.; KANG, X. & GUO, H. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: chemokines produced by astrocytes and chemokine receptors. International journal of clinical and experimental pathology, v. 70, n. 12, 8342, 2014.

MARCINIAK, E.; LÉBOUCHER, A.; CARON, E.; AHMED, T.; TAILLEUX, A.; DUMONT, J.; ISSAD, T.; GERHARDT, E.; PAGESY, P.; VILENO, MARGAUX, V.; BOUMONVILLE, C.; HAMDANE, M.; BANTUBUNGI, E.; LANCET, S.; DEMEYER, D.; EDDARKAOUI, S.; VALLEZ, E.; VIEAU, D.; HUMEZ, S.; FAIVRE, E.; BOLEY, B. G.; OUTEIRO, T. F.; STAEL, B.; AMOUYEL, P.; BALSCHUN, D.; BUEE, L & BLUM, D. Tau deletion promotes brain insulin resistance. Journal of Experimental Medicine, v. 214, n. 8, 2257-2269, 2017.

MARTÍNEZ, P. G. Comprender el Alzheimer: Profesionales. Conselleria de Sanitat, 2002.

MARTINS, A. T. R. A Resposta Imunológica Inata na Doença de Alzheimer. 2018. A Resposta Imunológica Inata na Doença de Alzheimer (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Mestranda, Universidade de Coimbra, 2018.

MASTERS, C. L.; BATEMAN, R.; BLENNOW, K.; ROWE, C. C.; SPERLING, R. A. & CUMMINGS, J. L. Alzheimer's disease. Nature reviews. Disease primers, v. 1, 15056-15056, 2015.

MEDA, L.; BARON, P.; PRAT, E.; SCARPINI, E.; SCARLATO, G.; CASSATELLA, M. A. & ROSSI, F. Proinflammatory profile of cytokine production by human monocytes and murine microglia stimulated with β -amyloid. Journal of neuroimmunology, v. 93, n. 1-2, 45-52, 1999.

MENDES, P. B. & DE MELO, S. R. Origem e desenvolvimento da mielina no sistema nervoso central - Um estudo de revisão. Revista Saúde e Pesquisa, Maringá, v. 4, n.1, 93-99, 2011.

MERAZ RIOS, M. A.; RIOS, D. T.; BOCANEGRA, D. F.; HERNÁNDEZ, J. V. & PEÑA, V. C. Inflammatory process in Alzheimer's Disease. *Frontiers in integrative neuroscience*. v. 7, 01-15, 2013.

MINTER, M. R.; TAYLOR, J. M. & CRACK, P. J. The contribution of neuroinflammation to amyloid toxicity in Alzheimer's disease. *Journal of neurochemistry*, v. 136, n. 3, 457-474, 2016.

NARDI, N. B.; TEIXEIRA, L. A. K. & DA SILVA, E. F. A. Terapia gênica. *Ciência & saúde coletiva*, v. 7, n. 1, 109-116, 2002.

NEHER, J. J.; NENISKYTE, U. & BROWN, G. C. Primary Phagocytosis of Neurons by Inflamed Microglia: Potential Roles in Neurodegeneration. *Journals Frontiers Pharmacology*, Department of Biochemistry, University of Cambridge, Cambridge, UK, v. 3, 01-09, 2012.

KYLOS. Nutrição na doença de Alzheimer. Blog Kylos, 2019. Disponível em: <https://www.kilyos.com.br/blog/nutricao-na-doenca-de-alzheimer>. Acesso em: 18 jan. 2021 às 15h 06 minutos.

PARIHAR, M. S. & HEMNANI, T. Alzheimer's disease pathogenesis and therapeutic interventions. *Journal of Clinical Neuroscience*, v. 11, n. 5, 456-467, 2004.

PATEL, N. S.; PARIS, D.; MATHURA, V.; QUADROS, A. N.; CRAWFORD, F. C. & MULLAN, M. J. Inflammatory cytokine levels correlate with amyloid load in transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *Journal of neuroinflammation*, v. 2, n. 1, 9, 2005.

PERRY, G.; TADDEO, M. A.; NUNOMURA, A.; ZHU, X.; SAVIN, T. Z.; DREW, K. L.; SHIMOHAMA, S.; AVILA, J.; CASTELLANI, R. J. & SMITH, M. A. Comparative biology and pathology of oxidative stress in Alzheimer and other neurodegenerative diseases: beyond damage and response. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, v. 133, n. 4, 507-513, 2002.

POIRIER, J.; DELISLE, M. C.; QUIRION, R.; AUBERT, I.; FARLOW, M.; LAHIRI, D.; HUI,

S.; BERTRAND, P.; NALBANTOGLU, J.; GILFIX, B. M. & GAUTHEIR, S. Apolipoprotein E4 allele as a predictor of cholinergic deficits and treatment outcome in Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 92, n. 26, 12260-12264, 1995.

PRUDIC, J. & SACKEIM, H. A. Electroconvulsive therapy for mood disorders. *Curr Rev Mood Anxiety Disord*, v. 1, n. 3, 177-88, 1997.

QUINTANILLA, R. A.; ORELLANA, D. I.; BILLAULT, C. G. & MACCIONI, R. B. Interleukin-6 induces Alzheimer-type phosphorylation of tau protein by deregulating the cdk5/p35 pathway. *Experimental Cell Research*, v. 295, n. 1, 245-257, 2004.

RANSOHOFF, R. M. The Chemokine System in Neuroinflammation: An Update. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 186, 152–156, 2002.

RASKIND, M. A. & BARNES, R. F. Alzheimer's disease: Treatment of noncognitive behavioral abnormalities. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*, Chapter 88, 1253-1265, 2002.

REALE, M.; GREIG, N. H. & KAMAL, M. A. Peripheral chemo-cytokine profiles in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Mini reviews in medicinal chemistry*, v. 9, n. 10, 1229-1241, 2009.

RODRIGUES, V. S.; RIBEIRO, A. T.; FIGUEIREDO, A. F. C.; CASTRO, T. N. & MARINS, F. R. Terapia Gênica na Doença do Alzheimer: Avanços e Desafios. *Revista Saúde em Foco – Edição n. 10*, 963,964, 2018.

ROGERS, J. & LUE, L. F. Microglial chemotaxis, activation, and phagocytosis of amyloid β -peptide as linked phenomena in Alzheimer's disease. *Neurochemistry international*, v. 39, n. 5-6, 333-340, 2001.

ROSA, T. G. & DOS REIS, F. B. A bainha de mielina. *Mostra de Iniciação Científica do CESUCA - ISSN 2317-5915*, n. 11, 139-150, 2017.

SAIJO, K. & GLASS, C. K. Microglial cell origin and phenotypes in health and disease.

Nature Reviews Immunology, v. 11, n. 11, 775-787, 2011.

SALLUSTO, F.; GEGINAT, J. & LANZAVECCHIA, A. Central memory and effector memory T cell subsets: function, generation, and maintenance. *Annu. Rev. Immunol.*, v. 22, n.1, 745-763, 2004.

SANTOS, V. S. In: *Imunidade*. Brasil Escola, 2008. Disponível em: <https://brasilescola.uol.com.br/biologia/imunidade.htm>. Acesso em: 19 out. 2020 às 15h 46 minutos.

SERENIKII, A. & VITAL, M. A. B. F. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Revista Psiquiatrica*, v. 30, n. 1, 01-17, 2008.

SHENG, J. G.; ZHU, S. G.; JONES, R. A.; GRIFFIN, W. S. & MRAK, R. E. Interleukin-1 promotes expression and phosphorylation of neurofilament and tau proteins in vivo. *Experimental Neurology*, v. 163, n. 2, 388-391, 2000.

SILVA D'ALENCAR, R.; DOS SANTOS, E. M. P. & PINTO, J. B. *Conhecendo a Doença de Alzheimer: Uma contribuição para Familiares e Cuidadores*. Editora da UESC, v. 1, 01-87, 2010.

SILVA NETO, M. *Doença de Alzheimer – Imunoterapia contra Amiloide Beta*. (Mestre. Medicina) – Mestranda - Universidade da Beira Interior Ciências da Saúde, 52, 2014.

SIMONS, M. & NAVE, K. A. Oligodendrocytes: Myelination and Axonal Support. *Cold Spring Harbor Perspective in Biology*, v. 8, n. 1, 01-16, 2015.

SMITH, M. A. C. Doença de Alzheimer. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 21, n. 2, 03-08, 1999.

TOWN, T. Inflammation, Immunity, and Alzheimer's Disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets.*, v. 9, n. 2, 129–131, 2010

TRUDLER, D.; FARFARA, D. & FRENKEL, D. Toll-like receptors expression and signaling

in glia cells in neuro-amyloidogenic diseases: towards future therapeutic application. *Mediators of Inflammation*, v. 2010, 01-12, 2010.

TUPPO, E. E. & ARIAS, H. R. The role of inflammation in Alzheimer's disease. *Int J Biochem Cell Biol.*, v. 37, n. 3, 289-305, 2005.

VARELLA, D. Prevenção do Alzheimer | Artigo. Drauzio, 2019. Disponível em: <https://drauziovarella.uol.com.br/drauzio/artigos/prevencao-do-alzheimer-artigo/#:~:text=H%C3%A1bitos%20saud%C3%A1veis%20como%20n%C3%A3o%20fumar,ajudar%20na%20preven%C3%A7%C3%A3o%20do%20Alzheimer>. Acesso em: 18 jan. 2021 às 15h 44 minutos.

WRAGG, R. E. & JESTE, D. V. Overview of depression and psychosis in Alzheimer's disease. *The American Journal Psychiatry*, v. 146, n. 5, 577-587, 2006.

YANG, S. H. Cellular and Molecular Mediators of Neuroinflammation in Alzheimer Disease. *International Neurology Journal (INJ)*, v. 23, 54-62, 2019.

YASUNO, F.; JUN, K.; MIHO, O.; MAKOTO H.; HIRO, HIROSHI, I.; YOTA, F.; SHOKO, N.; SHO, T.; KATSUYOSHI, M.; TAKASHI, A. & TETSUYA S. Increased binding of peripheral benzodiazepine receptor in mild cognitive impairment-dementia converters measured by positron emission tomography with [¹¹C]DAA1106. *Frontiers Pharmacology*, v. 203, n. 1, 67-74, 2012.

ZHAO, Q. & TANG, X. C. Effects of huperzine A on acetylcholinesterase isoforms in vitro: comparison with tacrine, donepezil, rivastigmine and physostigmine. *Frontiers Pharmacology*, v. 455, n. 2-3, 101-107, 2002.

ZUENA, A. R.; CASOLINI P.; LATTANZI R. & MAFTEI D. Chemokines in Alzheimer's Disease: New Insights Into Prokineticins, Chemokine-Like Proteins. *Frontiers Pharmacology*, v. 10, n. 622, 01-08, 2019.

***Autor(a) para correspondência:**

Nathalia Gutierrez Borcezi Edin

email: nathaliaborcezi@hotmail.com

Universidade do Centro Sul de Maringá – UniCESUMAR

Recebido: 03/02/2021 Aceite: 22/01/2022