

## **Possíveis mecanismos fisiopatológicos da doença de Alzheimer: revisão de literatura**

## **Possible pathophysiological mechanisms of Alzheimer's disease: literature review**

DOI:10.34119/bjhrv6n2-177

Recebimento dos originais: 01/03/2023

Aceitação para publicação: 03/04/2023

### **Ully Jaques**

Graduanda em Medicina pela Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga (FADIP)

Instituição: Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga (FADIP)

Endereço: Rua G, Nº 205, Paraíso, Ponte Nova - MG, CEP: 35430-324

E-mail: ullyjaques11@gmail.com

### **Lara Fieto de Toledo**

Graduanda em Medicina pela Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga (FADIP)

Instituição: Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga (FADIP)

Endereço: Rua G, Nº 205, Paraíso, Ponte Nova - MG, CEP: 35430-324

E-mail: larafieto@gmail.com

### **Déborah Evelyn Miranda Medeiros**

Graduanda em Medicina pela Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga (FADIP)

Instituição: Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga (FADIP)

Endereço: Rua G, Nº 205, Paraíso, Ponte Nova - MG, CEP: 35430-324

E-mail: deborahsal@hotmail.com

### **Márcia Farsura de Oliveira**

Doutoranda em Ciências Sociais pela Pontifícia Universidade Católica (PUC) - MG

Instituição: Escola de Medicina da Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga (FADIP)

Endereço: Rua G, Nº 205, Paraíso, Ponte Nova - MG, CEP: 35430-324

E-mail: mmfarsura@yahoo.com.br

### **Leonardo Brandão Barreto**

Doutorando em Biotecnologia pelo Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas (NUPEB) da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP)

Instituição: Escola de Medicina da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga (FADIP)

Endereço: Universidade Federal de Ouro Preto Escola de Medicina Morro do Cruzeiro, S/N, Bauxita, Ouro Preto - MG, CEP: 35400-000

E-mail: brandaoleo75@ufop.edu.br

### **RESUMO**

Introdução: A Doença de Alzheimer (DA) é uma das causas mais comuns de demência, incapacidade e dependência entre as pessoas idosas. No entanto, existe grande subnotificação da DA realizada por médicos, gestores e demais especialistas da área, o que sugere pouca informação disponível sobre a temática. Objetivo: Objetivou-se revisar, na literatura, as mais recentes pesquisas sobre os mecanismos fisiopatológicos da DA, visando possibilitar a

realização de diagnóstico oportuno, intervenções e tratamento da DA. Métodos: Para isso, utilizou-se as bases de dados PubMed, Scielo e LILACS, recorrendo-se a artigos publicados entre os anos 2016 e 2021, em inglês e português, a partir dos descritores, selecionados pela plataforma MeSH, “*Alzheimer Disease*” e “*Pathophysiology*”, que foram cruzados pelo operador booleano AND. Resultados: A pesquisa recrutou 279 artigos e, ao final, 16 foram inclusos e debatidos no estudo. Desses, 13 artigos foram de revisão sistemática, dois estudos de coorte e um ensaio clínico, os quais revelaram que a DA é uma doença degenerativa, que leva à perda de memória do paciente, sendo a principal causa de deficiência cognitiva nos países ocidentais e geralmente está associada a inúmeros fatores, incluindo componentes ambientais e genéticos, além de estilo de vida. Nos dados epidemiológicos atuais, que se baseiam principalmente em casos de DA determinados por biomarcadores, destacam-se o gene ApoE4, e mais recentemente, o gene ApoJ. Conclusão: Apesar dos esforços para elucidar os mecanismos fisiopatológicos da DA, ainda pouco se sabe sobre tais mecanismos e a perda neuronal seletiva, o que necessita de mais investimento em pesquisas.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer, fisiopatologia, Demência, Transtornos de Memória.

## ABSTRACT

Introduction: Alzheimer’s disease (AD) is one of the most common causes of dementia, disability and dependence among the elderly. However, there is a large underreporting of AD, according to physicians, managers, and other experts in the field, which suggests little information available on the subject. Objective: To review, in the literature, the most recent research on AD’s pathophysiological mechanisms, with the aim of enabling diagnosis, interventions and treatment of AD. Methods: For this, the PubMed, Scielo, and LILACS databases were used, using articles published between 2016 and 2021, in English and Portuguese, based on the descriptors selected by the MeSH platform, “Alzheimer’s” and “Pathophysiology” that were crossed by the Boolean operator AND. Results: The search recruited 279 articles, and in the end, 16 were included and discussed in the study. Of these, 13 articles were systematic reviews, two cohort studies, and one clinical trial, which revealed that AD is a degenerative disease that leads to patient’s memory loss, being the leading cause of cognitive impairment in Western countries, and is generally associated with numerous factors, including environmental and genetic components, in addition to lifestyle. In current epidemiological data, which are mainly based on AD cases determined by biomarkers, the ApoE4 gene, and, more recently, the ApJ gene, stand out. Conclusion: Despite the great efforts and many studies contributing to elucidating the pathophysiological mechanisms of AD, little is known about such mechanisms and selective neuronal loss, which requires more investment in research.

**Keywords:** Alzheimer Disease, pathophysiology, Dementia, Memory Disorders.

## 1 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA), relatada pela primeira vez por Alois Alzheimer em 1907, é a forma mais comum de deficiência cognitiva maior (DCM), a qual se torna cada vez mais prevalente, impactando a carga de cuidados da saúde, por conta do envelhecimento progressivo da população, o principal fator de risco isolado para a sua gênese. No Brasil, mais de 1 milhão de pessoas vivem com alguma forma de deficiência cognitiva e, em todo o mundo, ao menos

44 milhões possuem a doença, sendo possível prever que esse número triplicará até 2050, à medida que a população envelhece. Em outros países, como nos EUA, estima-se que o custo anual envolvido, em cuidados de saúde relacionados ao problema mencionado, poderá ultrapassar US\$ 600 bilhões. Globalmente, após os 65 anos de idade, a taxa de incidência de DA dobra a cada 5 anos, sendo associada a altas taxas de morbidade, tornando-a uma crise global de saúde que deve ser enfrentada. Para que medidas de promoção da saúde efetivas aconteçam, uma das ferramentas deve passar pela compreensão de sua patogênese e mecanismos envolvidos, para que seja possível o desenvolvimento intervenções diagnósticas precoces e, conseqüentemente, atuação eficaz contra a mesma (SUN et al., 2018).

A DA é um distúrbio de evolução lenta, que geralmente se manifesta clinicamente com amnésia inicial, caracterizada pela incapacidade de formar novas memórias, o que reflete em disfunção do sistema de memória episódica do lobo temporal medial. Em seus estágios finais, ela é caracterizada por um distúrbio que envolve inúmeros domínios cognitivos superiores, sendo associada, do ponto de vista anatomopatológico, à deposição de placas advindas da clivagem de peptídeo beta-amilóide (A $\beta$ ) generalizadas em nível extracelular e, intracelularmente, a agregados de proteína tau hiperfosforilada, geradora dos conhecidos emaranhados neurofibrilares. Além disso, poderá ocorrer angiopatia amilóide cerebral devido à deposição de A $\beta$  nas paredes dos vasos e perda neuronal (JAGUST, 2018; LEI et al., 2021; SUN et al., 2018).

A redução da produção, bloqueio de clivagem e eliminação do acúmulo de A $\beta$  e tau hiperfosforilada no cérebro são estratégias terapêuticas cruciais para a DA. Apesar dos esforços massivos nos últimos 35 anos, a compreensão atual da patogênese da DA é limitada, e nenhum diagnóstico precoce e terapia modificadora de curso da doença estão disponíveis atualmente. Por conta disso, o consenso atual recai sobre a necessidade de diagnóstico precoce, intervenção razoavelmente eficaz e estratégias terapêuticas multidirecionadas para DA (JAGUST, 2018). Portanto, neste artigo, vamos revisar, na literatura científica, as mais recentes pesquisas sobre a fisiopatologia desta doença, objetivando a maior compressão da mesma e possibilitando a realização de mais pesquisas sobre o diagnóstico, intervenções e tratamento da DA.

## 2 METODOLOGIA

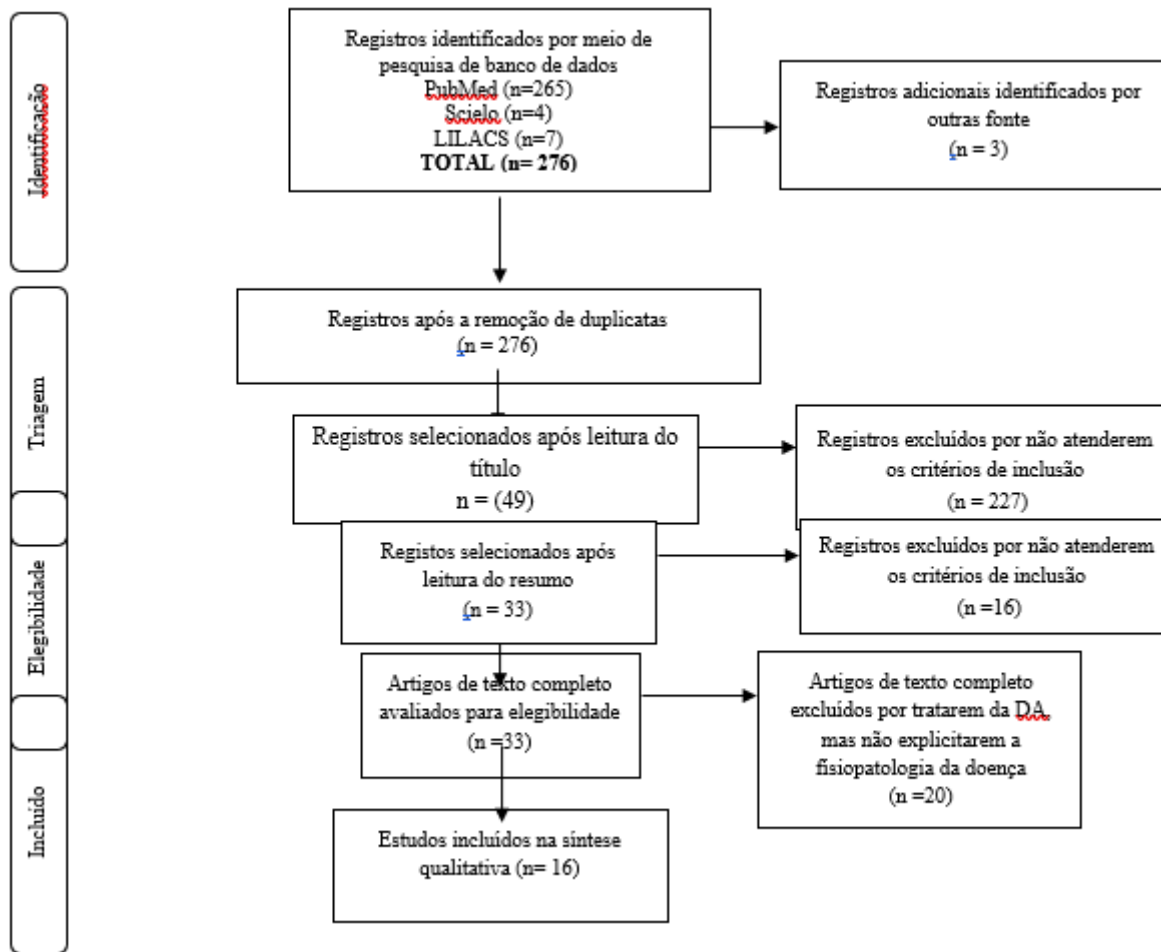
O presente artigo consiste em uma revisão integrativa da literatura, isto é, um método que proporciona a síntese de conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática e tem, como principal objetivo, revisar, na literatura científica,

os possíveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos na Doença de Alzheimer. Este trabalho utilizou as bases de dados *United States National Library of Medicine (PubMed)*, *Scientific Electronic Library Online (Scielo)* e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Foram utilizados, como critérios de inclusão, texto completo gratuito, publicados nos últimos 5 anos (2016 - 2021), em língua inglesa e portuguesa, e artigos originais, incluindo ensaio clínico, metanálise, ensaio controlado e revisões sistemáticas, de acordo com os Níveis de Evidência (Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Março 2009). Os critérios de exclusão corresponderam a artigos de texto completo, que tratavam da temática DA, mas não explicitavam a fisiopatologia da doença.

Inicialmente, foram selecionados os descritores, através da plataforma MeSH (*Medical Subject Headings*): “*Alzheimer Disease*” e “*Pathophysiology*” que foram cruzados, a fim de filtrar os resultados, através do operador booleano AND e utilizados nas plataformas PubMed, Scielo e LILACS. Após a pesquisa, foram encontrados, 265 artigos na PubMed, quatro na Scielo e sete na LILACS, sem duplicatas presentes. Em seguida 49 artigos foram selecionados através do título, e desses, 33 foram selecionados, posteriormente, através da leitura resumo. Ao final, após a leitura na íntegra dos 33 artigos anteriormente selecionados pelo resumo, 13 artigos foram selecionados para a discussão deste estudo. Ademais, 3 artigos vindos da inicialização da pesquisa foram adicionados, somando 16 artigos que estão descritos no Quadro 1. O fluxograma da pesquisa, por sua vez, está representado na Figura 1.

A discussão dos resultados obtidos nesta pesquisa está distribuída nos seguintes tópicos: (I) Proteína Beta-Amiloide (A $\beta$ ); (II) Proteína Tau; e (III) Proteína Beta-Amiloide (A $\beta$ ) X Proteína Tau.

Fig. 1 – Fluxograma da seleção das publicações para a revisão integrativa, baseado no modelo PRISMA – Ponte Nova, MG, Brasil, 2021.



Fonte: Autores (2023)

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a ordenação dos 16 artigos selecionados, foi elaborado um quadro sinóptico contendo variáveis importantes para o tema: autores e ano de publicação, local do estudo, periódico, delineamento/nível de evidência, objetivo e resultados (Quadro 1).

Quadro 1 - Níveis de Evidência (Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Março 2009)

Níveis	Estudos
1A	Revisão Sistemática (com homogeneidade <sup>1</sup> ) de Ensaio Clínicos Controlados
1B	Ensaio Clínico Controlado e Randomizado (com estreito Intervalo de Confiança)
1C	Resultados terapêuticos "Tudo ou nada" <sup>2</sup>
2A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) dos estudos de coorte
2B	Estudo de coorte e Ensaio controlado randomizado de baixa qualidade
2C	Estudos terapêuticos observacionais/ Estudos Ecológicos
3A	Revisão sistemática (com homogeneidade) dos estudos de caso-controle
3B	Estudo de Caso e Controle
4	Relatos de casos (e estudos de coorte e controle de casos de má qualidade)
5	Opinião de especialistas sem avaliação crítica explícita, ou baseada na fisiologia, pesquisa de bancada ou "primeiros princípios"

<sup>1</sup>Homogeneidade denota uma revisão sistemática livre de variações preocupantes (heterogeneidade) nas direções e graus de resultados entre estudos individuais. Nem todas as revisões sistemáticas com heterogeneidade estatisticamente significativa precisam ser preocupantes, e nem toda heterogeneidade preocupante precisa ser estatisticamente significativa.

<sup>2</sup>Encontrado quando todos os pacientes morreram antes que o tratamento se tornasse disponível, mas alguns agora sobrevivem com ele; ou quando alguns pacientes morreram antes que o tratamento se tornasse disponível, mas nenhum agora morre com ele.

Fonte: MA et al., 2016.

Quadro 1 - Sínteses dos estudos incluídos na revisão integrativa.

AUTORIA (ANO)	LOCAL DO ESTUDO	PERIÓDICO	DELINEAMENTO O/ NÍVEL DE EVIDÊNCIA	OBJETIVO	RESULTADOS
(AHMAD et al., 2017)	USA	Current Alzheimer Research	Revisão sistemática/ 1A	Descrever a fisiopatologia, sintomas clínicos e tratamento disponível de várias doenças neurodegenerativas, com ênfase especial na DA.	Os estudos concentrados nos pontos em comum em vias biológicas, mecanismos celulares e genética podem fornecer aos pesquisadores o escopo para identificar poucos novos alvos comuns para a prevenção de doenças e desenvolvimento de medicamentos comuns eficazes para doenças multi-neurodegenerativas.
(ANDERSON e LIN, 2019)	USA	NeuroImage: Clinical	Revisão sistemática/ 1A	Revisar a literatura e avaliar a contribuição feita por medidas semânticas de fMRI relacionadas a tarefas para prever a fisiopatologia da DA ou demência; e identificar como novos métodos computacionais que podem ser reorientados para atacar questões clinicamente relevantes na pesquisa de DA.	Tarefas semânticas induzem padrões de resposta neural que são relevantes para a identificação precoce de DA e complementam outras medidas de risco. As abordagens atuais podem ser estendidas analiticamente por meio da estimativa do conteúdo de informação contido nos padrões de atividade multivoxel, em vez de apenas medir a ativação regional. Tarefas de compreensão da linguagem poderiam apoiar exames neurológicos mais abrangentes para disfunção semântica do que os testes mais especializados em categorias específicas em uso corrente.
(BLENNOW e ZETTERBERG, 2018)	Suécia	Journal of Internal Medicine	Revisão sistemática/ 1A	Atualizar a pesquisa e o desenvolvimento de biomarcadores de fluido cefalorraquidiano (LCR) para a doença de Alzheimer (DA) com foco em aplicações diagnósticas.	Os principais biomarcadores para DA CSF T-tau, P-tau e Aβ42 (e a relação Aβ42/40) foram avaliados em centenas de estudos clínicos neuroquímicos com resultados extraordinariamente consistentes, mostrando alta precisão diagnóstica não apenas para a demência da DA, mas também para a DA prodromal. Estes biomarcadores passaram por uma fase de padronização, e novas versões de ensaio em instrumentos totalmente automatizados mostram excelente desempenho analítico e baixa variação intra e interlaboratorial.
(BRIER et al., 2016)	USA	Science Translational Medicine	Estudo de coorte / 1B	Examinar como as topografias de imagem de tau se relacionam com o estado clínico, imagem Aβ, medidas do LCR da patologia da DA e desempenho neuropsicológico e avaliar a relação entre imagens de tau PET, imagens de Aβ PET, medidas do LCR e cognição em indivíduos controles saudáveis e naqueles com DA leve.	Participantes com deficiência cognitiva demonstram carga elevada de tau. As topografias tau e Aβ distintas estão associadas ao comprometimento cognitivo consequentemente à gravidade da doença. Evidência de DA pré-clínica está associada a topografias patológicas. PET tau e Aβ, em topografias distintas, estão fortemente correlacionados; Topografias específicas de tau e Aβ correlacionam-se com o desempenho neuropsicológico. A correlação canônica identifica as relações entre as topografias tau e Aβ.

(CHEN, 2018)	China	Chinese Medical Journal	Revisão Sistemática/ 1A	Revisar a principal patogênese da DA relacionada aos estudos de DA publicados nos últimos 20 anos.	Existem muitos dados que apoiam a visão de que a patogênese da DA até agora existem principalmente toxicidade A $\beta$ , proteína tau, mutação genética, danos sinápticos, neurônios intermediários e anormalidades da rede, alterações na função mitocondrial, quimiocinas, etc., Sua nosogênese pode estar envolvida em múltiplas teorias e envolvidos em múltiplas vias de sinalização molecular, incluindo A $\beta$ , proteína tau e anomalia sináptica; relação mútua entre os mecanismos urge degeneração neuronal conjuntamente.
(DERRY et al., 2020)	USA	Progress in Neurobiology	Revisão sistemática/ 1A	Discutir a interação entre ferro, tau patologicamente modificada e estresse oxidativo, conectando descobertas relacionadas; e discutir os princípios básicos da transição para MAPT patológico.	O ferro pode facilitar o estresse oxidativo e a ferroptose da via de morte celular; as proteínas patológicas relacionadas com a doença de Alzheimer, beta-amiloide e tau, ligam-se ao ferro em várias formas; o trabalho in vitro sugere que essas entidades combinadas se tornam oxidantes catalíticos; a senescência, um estado patológico associado ao envelhecimento e à DA, aumenta o ferro intracelular e pode contribuir para a sensibilidade à ferroptose.
(DULEWICZ et al., 2020)	Polônia	International Journal of Molecular Sciences	Revisão sistemática de meta-análise com base na RoM/ 1A	Analisar a associação entre os níveis de Ng e VILIP-1 e a gravidade da doença, e avaliar a utilidade dessas proteínas no diagnóstico precoce da DA.	A concentração de Ng também foi verificada em vários grupos com beta amiloide (A $\beta$ ) positivo (+) e negativo (-). Ng níveis mais altos de RoM foram observados no grupo DA ( n = 1894) em comparação com CTRL ( n = 2051) (RoM: 1,62). Da mesma forma, os valores mais altos de VILIP-1 de RoM foram detectados no DA ( n = 706) em comparação com o grupo CTRL ( n = 862) (RoM: 1,34).
(GHOSH et al., 2020)	Índia	National Institute of Nutrition	Revisão sistemática/ 1A	Revisar e resumir a compreensão atual de diferentes estratégias terapêuticas baseadas nas várias vias moleculares já conhecidas. Descrever as diferentes intervenções farmacológicas e dietéticas usadas no tratamento e manutenção da DA.	Ainda não se sabe muito sobre as condições perinatais que podem agravar ou programar o corpo de um indivíduo para desenvolver distúrbios neurodegenerativos. Foram adotadas medidas profiláticas que visavam os vários estágios de gravidade da doença, incluindo abordagens glutamatérgicas para combater a excitotoxicidade, medicamentos à base de anti-amiloide e anti-tau que atuam em agregados extracelulares e intracelulares. Técnicas que melhoram a sinalização neuroprotetora se mostraram promissoras.
(JAGUST, 2018)	Califórnia	Nat Rev Neurosci	Estudo de coorte-sequencial/ 2B	Examinar as evidências de imagens coletadas até o momento em um esforço para ver quão bem esses dados estão em conformidade com este modelo e como os desvios do modelo podem ou não serem acomodados.	Os mecanismos moleculares para muitos desses eventos são mal compreendidos ou totalmente ausentes. A falta de grandes conjuntos longitudinais limita as inferências casuais, embora os dados cruciais comecem a aparecer nos próximos anos. Os estudos associativos levantam a possibilidade de que variáveis não medidas possam desempenhar papéis importantes na condução do processo patológico.
(LEI et al., 2021)	China / Australia	Journal of Biological Chemistry	Artigo de revisão sistemática/ 1A	Revisar as associações dos três metais de transição fisiológicos mais abundantes do cérebro, ferro, zinco e cobre, com a fisiopatologia e neuropatologia da DA.	A formulação final da DA dependerá de quais alvos terapêuticos são bem-sucedidos em ensaios clínicos. O campo está olhando para alvos fora da hipótese da cascata amiloide dominante. As descobertas revisadas mostram que os metais de transição biológicos interagem



				Revisou esses elementos essenciais da DA por seu amplo potencial de contribuir para a fisiopatologia da DA e também destacaram as tentativas mais recentes de traduzir esses achados em terapêutica.	com a proteinopatia e os principais produtos gênicos da DA de maneiras que os tornam alvos terapêuticos plausíveis. Uma formulação multifatorial da patogênese da DA ainda parece mais provável, mas as alterações nesses metais ainda podem ser uma causa a montante, uma consequência a jusante ou ambas. Mais importante ainda, a homeostase cerebral desses metais muda com o envelhecimento para explicar de maneira viável por que a idade é o principal fator de risco para DA.
(SCHILLING et al., 2016b)	Canadá /Brasil	Dementia & Neuropsychologia	Revisão sistemática/ 1ª	Realçar as mais importantes contribuições do PET na descrição de anormalidades moleculares cerebrais na DA, quantificando seu processo patofisiológico.	Vários estudos investigaram eventos fisiopatológicos de DA em modelos de ratos com microPET, porém, poucos foram conduzidos utilizando um projeto longitudinal. Necessita-se de estudos longitudinais, avaliando a proteína tau nesses modelos, para que haja uma rápida conversão para estudos clínicos e para teste de terapêuticas inovadoras.
(SUN et al., 2018)	Singapura	Shanghai Institutes for Biological Sciences	Revisão sistemática / 1A	Resumir os mais recentes progressos na pesquisa clínica da DA para refletir a tendência para o manejo bem-sucedido da doença.	A intervenção precoce e a prevenção primária serão pontos de virada cruciais para a pesquisa em DA. Os biomarcadores de plasma fornecerão uma base substancial para essa intervenção e iniciarão um novo surto de pesquisa de biomarcadores. Além disso, os anticorpos devem ser desenvolvidos com base nas estruturas moleculares de Aβ e tau, que são consideradas as principais causas de morte neuronal na DA.
(TIMMERS et al., 2017)	Bélgica	Journal of Alzheimer's Disease	Estudo clínico duplo-cego / 2B	Avaliar a correlação entre os níveis de BACE1 e marcadores de proteínas a jusante do metabolismo de AβPP e degeneração neuronal no LCR e analisar a dinâmica de BACE1 no LCR de idosos saudáveis antes e após o tratamento crônico com um BACEi.	Em participantes idosos saudáveis, os níveis de BACE1 no LCR mostram correlações fortes a moderadas com todos os marcadores de DA a jusante, incluindo Aβ e marcadores de neurodegeneração (t-tau e p-tau). Pela primeira vez, é mostrada uma correlação (moderada) entre os níveis de BACE1 no LCR e Aβ. Geralmente, a inibição crônica de BACE não influenciou os níveis de proteína BACE1 CSF.
(VILLAIN e DUBOIS, 2019)	EUA	Semin Neurol	Revisão sistemática / 1A	Revisar a história, evolução e concepções acerca da DA, bem como sua epidemiologia e fenótipos clínicos da doença.	A definição de DA mudou muito nos últimos 30 anos e ainda hoje suas variantes continuam sendo um desafio para os médicos, haja vista a diversificação das doenças neurodegenerativas que podem imitar a DA. As neuropatologias co-ocorrem com o aumento da idade mas ainda não se sabe a proveniência desta complexidade recém descoberta, mas acredita-se que as pesquisas em neuroimagem e biomarcadores biológicos podem ajudar a projetar melhor os ensaios clínicos.
(WALLIN et al., 2018)	EUA	Journal of the American	Revisão sistemática/ 1A	Propor um mecanismo de interação potencial para a influência tau na fibrilação Aβ.	O estado monomérico de Aβ foi preservada na presença de tau-441, e fibrilação Aβ foi impedida. A implicação clínica desta interação ainda deve ser verificada. A tau foi relatada como essencial para a toxicidade

			Chemical Society		de A $\beta$ em neurônios do hipocampo. Além disso, A $\beta$ induz a hiperfosforilação de tau em camundongos transgênicos e medeia negativamente a ligação de tau aos microtúbulos, enquanto nenhuma patologia da placa A $\beta$ foi encontrada. A tau não fosforilada e solúvel pode inibir a agregação de A $\beta$ , o que levanta a possibilidade de que a queda na concentração de tau solúvel através da agregação induzida pela hiperfosforilação possa contribuir para a agregação A $\beta$ .
(WAN 2020)	et al.,	EUA	Cell Reports	Revisão sistemática de Meta-análise/1A.	Realizar uma meta-análise de todos os conjuntos de dados da AMP-AD de RNA-seq disponíveis e definir sistematicamente as correspondências entre as alterações de expressão gênica associadas à DA em cérebros humanos e aquelas causadas por manipulações experimentais controladas em modelos de camundongos.

Análise de 2.114 amostras post mortem revela o transcriptoma do cérebro de Alzheimer. Módulos de coexpressão cerebral de sete regiões são a principal fonte de perturbações transcricionais da DA. As sobreposições de camundongos humanos destacam as respostas à patologia amilóide versus tau e revelam assinaturas de expressão dependentes de idade e sexo para progressão da doença. Os módulos de coexpressão humana enriquecidos para genes neuronais e/ou microgliais se sobrepõem amplamente a modelos de camundongos de DA, e outras.

ISRS - Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina; PCC – Córtex cingulado; 5-HT2A- receptor de serotonina; BPSD - psicológicos de demência; (RoM) - razão das médias; Ng- neurogranina; VILIP-1- proteína 1 semelhante à visinina; AMP-AD - Accelerating Medicines Partnership-Alzheimer's Disease; DCL- deficiência cognitiva leve; CS- controles saudáveis; LCR – líquido cefalorraquidiano

A DA é conhecida por ser o tipo mais comum de deficiência cognitiva maior, correspondendo a uma doença degenerativa que leva à perda de memória do paciente, além do envolvimento de outros domínios cognitivos, como linguagem e comportamento. Ela corresponderá principal causa de deficiência cognitiva nos países ocidentais e geralmente poderá se associar a inúmeros fatores, incluindo componentes ambientais e genéticos, além de estilo de vida. Os dados epidemiológicos atuais, que se baseiam principalmente em casos de DA determinados por biomarcadores, destacando-se o gene ApoE4, e, mais recentemente, o gene ApoJ, também conhecido como Clusterina e a idade como os principais fatores de risco. Mutações autossômicas dominantes raras também são responsáveis por uma pequena fração da DA de início precoce, estando associada à expressão inadequada da proteína precursora do amiloide (APP), bem como preselinas 1 e 2 (PSEN1 e PSEN2). O principal fenótipo clínico na apresentação é o fenótipo amnésico que visa a memória episódica (AHMAD et al., 2017; VILLAIN E DUBOIS, 2019).

A progressão da DA é marcada por uma cascata de processos neuropatológicos que se desenvolvem ao longo de décadas e frequentemente levam à deficiência cognitiva da DA, sendo a formação de placas amilóides, emaranhados neurofibrilares (NFTs) e degeneração neuronal as marcas de sua neuropatologia. Portanto, sua fisiopatologia é complexa, envolvendo muitos sistemas, neurotransmissores e processos fisiopatológicos (ANDERSON; LIN, 2019).

As alterações macroscópicas dos cérebros com DA são caracterizadas por atrofia do parênquima e ventrículos aumentados, devido à perda neuronal progressiva, a qual se inicia e se expande a partir do córtex no lobo temporal medial. Essas mudanças grosseiras em regiões cerebrais relevantes para a memória e a função executiva se correlacionam com os sintomas da DA. No entanto, as razões pelas quais algumas regiões do cérebro são mais vulneráveis à perda neuronal em comparação com outras regiões permanecem desconhecidas, devendo ser mais exploradas (ESSAYAN-PEREZ et al., 2019).

Anderson e Lin (2019) acreditam que a amiloidose cerebral é provavelmente a característica mais específica da DA, porque a proteína tau poderá se apresentar em outras condições associadas ao declínio cognitivo. No entanto, apesar da amiloidose e a positividade de tau serem essenciais para o diagnóstico de DA, elas não garantem sua ocorrência. A positividade da amiloidose prevê a conversão para DA a uma sensibilidade de 95% com uma especificidade abaixo de 60%, enquanto a positividade da proteína tau prevê a conversão a uma sensibilidade de 75% e especificidade de 72%.

### 3.1 PROTEÍNA BETA-AMILOIDE (A $\beta$ )

O A $\beta$  é uma proteína transmembrana de 87 kDa, que é um produto amiloidogênico da proteína precursora de amiloide (APP) (uma proteína transmembrana com um único domínio transmembrana). A identificação de A $\beta$  (especificamente sua sequência de aminoácidos) facilitou a clonagem do gene da APP. Desse modo, o domínio A $\beta$  de 42-43 aminoácidos dentro da proteína APP foi previsto para ser parcialmente incorporado na membrana plasmática e, portanto, a clivagem de APP por duas enzimas putativas, chamadas  $\beta$ -secretase (enzima de clivagem 1 -BACE1) e  $\gamma$ -secretase (complexo da presenilina – PSEN1), foi necessária para gerar A $\beta$  (Blennow; Zetterberg, 2018). Ahmad et al (2017) relata que a mutações familiares de APP aumentam a produção relativa de A $\beta$  42 em comparação com A $\beta$  40, pois A $\beta$  42 é mais amiloidogênico do que A $\beta$  40, e isso pode ser um fator importante no desenvolvimento de DA (AHMAD et al., 2017).

Estudos revelam então que a presença de dois resíduos extras Ile41 e Ala42 em A $\beta$  42 afetam a hidrofobicidade dos monômeros e pode auxiliar na sua agregação e oligomerização. Assim, mutações em genes como APP e PSEN1 que afetam o processamento diferencial da proteína precursora de amilóide têm ganhado interesse e levado ao desenvolvimento de novas medidas terapêuticas para modular a síntese de APP (GHOSH et al., 2020).

Além disso, sabe-se que a BACE1 é enzima limitante da taxa na geração do peptídeo A $\beta$  a partir de APP. Níveis e atividade aumentados de BACE1 foram relatados no cérebro de pacientes com DA esporádica, por este motivo, alterações dos níveis desta enzima no líquido cefalorraquidiano (LCR) têm feito esta enzima ser cotada para um possível biomarcador da DA. Um estudo analisou idosos saudáveis, e revelou que os níveis de BACE1 no LCR mostram correlações fortes a moderadas com todos os marcadores de DA a jusante, incluindo A $\beta$  e marcadores de neurodegeneração (t-tau e p-tau). Sendo o primeiro a revelar uma correlação moderada entre os níveis de BACE1 no LCR e A $\beta$  (TIMMERS et al., 2017).

Ademais, dados da literatura revelam que as concentrações de neurogranina (Ng) e proteína 1 semelhante à visinina (VILIP-1) aumentam com a gravidade da DA e podem, portanto, ser úteis como biomarcadores diagnósticos para diferenciação e monitoramento da progressão da doença. Uma meta-análise abrangente foi o primeiro estudo a revelar que os níveis de Ng dependentes do estado de A $\beta$  podem revelar-se de particular importância na previsão do declínio cognitivo em indivíduos normais ou controles com

patologia de A $\beta$ . Diante disso, confirmam que níveis mais elevados de Ng e VILIP-1 no LCR estão associados à DA, mas enfatizam a necessidade de mais pesquisas com relação a esses biomarcadores (DULEWICZ et al., 2020).

Sabe-se então que é necessário um maior entendimento sobre os mecanismos pelos quais as formas monoméricas, oligoméricas e multiméricas de A $\beta$  induzem a toxicidade neuronal na DA, bem como elucidar como as variantes do peptídeo diferem na capacidade de autopropagação e quais são os biomarcadores mais confiáveis no auxílio diagnóstico da DA. Pois, embora os depósitos de A $\beta$  sejam características definidoras na patogênese da DA, eles não são suficientes para causar sintomas clínicos, sendo que 20% dos cérebros de idosos saudáveis contêm placas de A $\beta$ , e em soma, a quantidade de placas não se correlaciona com a gravidade dos sintomas (ESSAYAN-PEREZ et al., 2019).

### 3.2 PROTEÍNA TAU

A proteína tau está associada a microtúbulos localizada principalmente nos axônios neuronais, que devido ao *splicing* alternativo tem 6 isoformas, com 352-441 aminoácidos e com pesos moleculares de 50-65 kDa. Na década de 80, foi demonstrado que os emaranhados encontrados são compostos de proteína tau anormalmente hiperfosforilada com cerca de três vezes mais locais fosforilados do que a tau normal (AHMAD et al., 2017). O seu papel principal nos neurônios é modular diretamente a estabilidade dos microtúbulos axonais pela ligação de heterodímeros adjacentes de  $\alpha$ - $\beta$ -tubulina. Outras funções observadas foram papéis, como o tráfego de APP para a membrana celular para estabilizar a ferroportina (FPN1), o único canal de exportação de ferro encontrado em células de mamíferos (DERRY et al., 2020) e um papel neuroprotetor, descrito em um estudo promissor que mostrou que a tau humana de 441 aminoácidos sem modificação patológica evita a agregação de A $\beta$  40, de uma maneira subestequiométrica dependente da dose (WALLIN et al., 2018).

A razão da hiperfosforilação da tau é o aumento da atividade da proteína quinase, pois essa atividade pode ser diminuída para reduzir a fosforilação e a diminuição da atividade da fosfatase é a única razão plausível para a hiperfosforilação (CHEN, 2018). Portanto, acredita-se que a hiperfosforilação anula a função normal da tau de se ligar e estabilizar os microtúbulos nos neurônios, levando à interrupção dos microtúbulos e comprometimento do fluxo axoplasmático e perda de conectividade neuronal. Exceto para os emaranhados neurofibrilares, a tau hiperfosforilada agregada também é encontrada em fios de neurópilos e nas neurites distróficas ao redor das placas amilóides

(AHMAD et al., 2017). Ademais, Chen (2018), acredita que além disso, a falta de glicose no cérebro pode tornar a tau hiperfosforilada pela mediação da via de sinalização da proteína quinase ativada por mitogênio p38 (MAPK), portanto aumentar o nível de glicose no cérebro pode fornecer uma nova ideia para o tratamento da DA.

O envolvimento de múltiplas quinases de fosforilação de tau complicou a busca por um alvo terapêutico eficaz. Ainda não foi estabelecido se alguma quinase específica tem um papel importante na patologia de tau ou se o direcionamento de várias dessas quinases seria uma abordagem apropriada. Por outro lado, a imunoterapia mediada por anticorpos tem se mostrado vantajosa em relação a outras terapêuticas, principalmente por sua especificidade para as espécies tóxicas, preservando o funcionamento normal da tau e suas enzimas associadas. Assim, fica evidente que as estratégias anti-tau evoluíram ao longo do tempo com o conhecimento sobre seus mecanismos fisiopatológicos subjacentes, que devem ser continuamente atualizados (GHOSH et al., 2020).

### 3.3 PROTEÍNA BETA-AMILOIDE (A $\beta$ ) X PROTEÍNA TAU

Estudos com radiotraçadores de PET, juntamente com as características neuropatológicas para estes processos são cruciais para determinar o envolvimento das proteínas A $\beta$  e tau e para avaliar a resposta ao tratamento em ensaios clínicos, revelar orientação de novas terapias e auxiliar no monitoramento da resposta e eficácia de novos medicamentos para DA (SCHILLING et al., 2016b).

Usando agentes de imagem de tau recentemente disponíveis, Brier *et al.* explorou as relações entre a patologia tau e com imagens PET, medidas do líquido cefalorraquidiano da doença e cognição. Eles concluíram que a deposição de tau no lobo temporal acompanhou mais de perto o estado de deficiência cognitiva e foi um melhor preditor de desempenho cognitivo do que a deposição de A $\beta$  em qualquer região do cérebro (BRIER et al., 2016). Somado à isso, ao examinar a sobreposição (camundongo-humano com DA) de 251 genes, um estudo destacou as respostas A $\beta$  versus tau e revelaram que as assinaturas de expressão são dependentes de idade e sexo para a progressão da doença (WAN et al., 2020).

Um grupo de trabalho do *National Institute on Aging and Alzheimer's Association* (NIA-AA) definiu a DA como um processo patológico que é identificado principalmente por biomarcadores. Desse modo, foi publicada uma atualização dos critérios de diagnóstico da DA, em que os biomarcadores do LCR (baixo A $\beta$ 42 combinado com alto T-tau ou P-tau) juntamente com PET amiloide tiveram um papel mais central, enquanto

os biomarcadores topográficos (RM volumétrica e FDG- PET) foram atribuídos como ferramentas para monitorar a neurodegeneração e o curso da doença na doença. Portanto fica evidente o papel das duas proteínas aqui discutidas, no auxílio à compreensão da fisiopatologia da DA, a fim de contribuir no diagnóstico, intervenções e tratamento desta patologia (SCHILLING et al., 2016a).

Para complementar, pesquisas recentes evidenciam a possível relação da proteína Tau e da  $A\beta$ , na catálise centrada no ferro (ferroptose). Com relação a primeira interação, existem pelo menos duas possibilidades plausíveis. A primeira, observa-se que a sobrecarga de ferro pode implicar na geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), que pode resultar na formação de tau oligomérica, e sobrecarga de ferro que hiperfosforilam a tau. A segunda possibilidade de interação é que esta formação da tau oligomérica seja pela formação de complexos de coordenação intermolecular mediado por resíduos de aminoácidos fosforilados (DERRY et al., 2020).

Já com relação a interação ferro com a  $A\beta$ , sabe-se atualmente que as placas de  $A\beta$  contêm monocristais de  $Fe_3O_4$ , que pode ser a causa para a sua oxidação catalítica. Ademais, as placas de amiloide são capazes de produzir Fe (III) a Fe (II), e de converter ferrihidrita, um mineral encontrado na holo-ferritina em biominerais redox-ativos ricos em Fe (II). Essas novas perspectivas, com relação a  $A\beta$ , são de grande valia para que ocorram experimentos paralelos com a tau em suas várias formas em estudos futuros (DERRY et al., 2020).

Desse modo, uma adição recente a hipótese de desregulação do ferro de transição, conhecida como ferroptose, corresponderá a morte celular ligada ao ferro de modo não apoptótico. Desse modo, a ferroptose está amplamente envolvida nas vias de síntese e utilização de glutathione. No modelo clássico de ferroptose, o antiportador  $X_c^-$  cistina-glutamato é inibido, o que leva a uma redução geral da glutathione disponível para a célula e subsequente acúmulo de peróxidos lipídicos, que é o indicador de ferroptose e eventual morte celular (DERRY et al., 2020).

Ademais, conclui-se que a senescência, um estado patológico associado ao envelhecimento e à DA, aumenta o ferro intracelular e pode contribuir para a sensibilidade à ferroptose. No entanto, ainda existe o questionamento sobre o fato de a DA ser uma ferroptopatia, e assim, mais estudos devem ser realizados, como análises de terapias que abordam múltiplas vias, particularmente mediadas pelo ferro (DERRY et al., 2020). De modo associado e ainda com evidências pontuais, associadas à metanálises limitadas, poder-se-ia elucidar que outros biometais, tais como manganês, cobre e

alumínio, para citar alguns breves exemplos, apresentariam atuação semelhante à do ferro na gênese de doenças degenerativas do sistema nervoso central, como a DA.

#### 4 CONCLUSÃO

Os resultados da pesquisa levam à conclusão de que a doença de Alzheimer é uma patologia degenerativa que cursa com deficiência cognitiva de caráter progressivo e inexorável, sendo um grande problema de saúde pública. Sabe-se que a conectividade é uma característica das células cerebrais e a integridade da rede funcional é crucial para o funcionamento normal do cérebro. A progressão da doença leva a perda dessa conectividade neuronal e comprometimento do seu entorno pela formação de placas amiloides e emaranhados fibrilares, causando degeneração neuronal, atrofia cerebral, com perda em seu volume e peso, o que vão trazendo os sinais clínicos e permitindo que a doença evolua de forma constante e lenta.

Mutações no gene de APP aumentam a produção relativa de A $\beta$  42, proteína considerada mais amiloidogênica comparada à A $\beta$ 40, o que pode ser um fator considerável no desenvolvimento da DA. É importante elucidar que os depósitos de proteína beta amiloide são cruciais para a fisiopatologia da doença, porém eles sozinhos não conseguem provocar seus sintomas característicos. Tau hiperfosforilada anula sua principal função, que é ligar e estabilizar os microtúbulos, causando comprometimento na rede neuronal. Por fim, a deposição de tau em lobo temporal definiu de maneira mais importante o desempenho cognitivo e o estado de demência, comparado à deposição de A $\beta$  em qualquer região cerebral.

Apesar dos grandes esforços e muitos estudos contribuindo para elucidar os mecanismos fisiopatológicos da DA, ainda pouco se sabe sobre tais mecanismos e a perda neuronal seletiva, o que necessita de mais investimento em pesquisas e abertura para testes em humanos. Infere-se que uma busca precoce de sintomas, para a realização de um diagnóstico e tratamento, é de grande valia para melhores resultados terapêuticos, porém, para o desenvolvimento de novos agentes medicamentosos de qualidade que possam retardar ou mesmo bloquear a evolução da doença, é necessário um melhor entendimento de sua fisiopatologia, o que constitui um dos principais desafios para os especialistas.



## REFERÊNCIAS

AHMAD, Khurshid et al. **Commonalities in Biological Pathways, Genetics, and Cellular Mechanism between Alzheimer Disease and Other Neurodegenerative Diseases: An In Silico-Updated Overview**. *Current Alzheimer Research*, v. 14, n. 11, Oct. 2017.

ANDERSON, Andrew James e LIN, Feng. **How pattern information analyses of semantic brain activity elicited in language comprehension could contribute to the early identification of Alzheimer's Disease**. *NeuroImage: Clinical*, v. 22, p. 101788, 2019.

BLENNOW, K. e ZETTERBERG, H. **Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future**. *Journal of Internal Medicine*, v. 284, n. 6, p. 643–663, Dec. 2018.

BRIER, Matthew R. et al. **Tau and A $\beta$  imaging, CSF measures, and cognition in Alzheimer's disease**. *Science Translational Medicine*, v. 8, n. 338, 11 May 2016. Disponível em: <<https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.aaf2362>>.

CHEN, Yi-Gang. **Research Progress in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease**. *Chinese Medical Journal*, v. 131, n. 13, p. 1618–1624, Jul. 2018.

DERRY, Paul J. et al. **Revisiting the intersection of amyloid, pathologically modified tau and iron in Alzheimer's disease from a ferroptosis perspective**. *Progress in Neurobiology*, v. 184, p. 101716, Jan. 2020.

DULEWICZ, Maciej e KULCZYŃSKA-PRZYBIK, Agnieszka e MROCZKO, Barbara. **Neurogranin and VILIP-1 as Molecular Indicators of Neurodegeneration in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis**. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 21, p. 8335, 6 Nov. 2020. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/21/21/8335>>.

ESSAYAN-PEREZ, Sofia et al. **Modeling Alzheimer's disease with human iPS cells: advancements, lessons, and applications**. *Neurobiology of Disease*, v. 130, p. 104503, Oct. 2019.

GHOSH, Shampa et al. **Current Status of Drug Targets and Emerging Therapeutic Strategies in the Management of Alzheimer's Disease**. *Current neuropharmacology*, v. 18, n. 9, p. 883–903, 2020.

JAGUST, William. **Imaging the evolution and pathophysiology of Alzheimer disease**. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 19, n. 11, p. 687–700, Nov. 2018.

LEI, Peng e AYTON, Scott e BUSH, Ashley I. **The essential elements of Alzheimer's disease**. *Journal of Biological Chemistry*, v. 296, p. 100105, Jan. 2021.

MA, Christina Zong Hao et al. **Balance improvement effects of biofeedback systems with state-of-the-art wearable sensors: A systematic review**. *Sensors (Switzerland)*, v. 16, n. 4, 2016.

SCHILLING, Lucas Porcello et al. **Imaging Alzheimer's disease pathophysiology with**

**PET.** *Dementia & Neuropsychologia*, v. 10, n. 2, p. 79–90, 1 Apr. 2016a. Disponível em: <<http://www.scielo.br/j/dn/a/bqTVYqHVGvtMDmzWL6Rx4yC/?lang=en>>. Acesso em: 2 sep. 2021.

SCHILLING, Lucas Porcello et al. **Imaging Alzheimer’s disease pathophysiology with PET.** *Dementia & Neuropsychologia*, v. 10, n. 2, p. 79–90, Jun. 2016b. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1980-57642016000200079&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1980-57642016000200079&lng=en&tlng=en)>.

SUN, Bin-Lu et al. **Clinical Research on Alzheimer’s Disease: Progress and Perspectives.** *Neuroscience Bulletin*, v. 34, n. 6, p. 1111–1118, Dec. 2018.

TIMMERS, Maarten et al. **BACE1 Dynamics Upon Inhibition with a BACE Inhibitor and Correlation to Downstream Alzheimer’s Disease Markers in Elderly Healthy Participants.** *Journal of Alzheimer’s Disease*, v. 56, n. 4, p. 1437–1449, 20 Feb. 2017. Disponível em: <<https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JAD-160829>>.

VILLAIN, Nicolas e DUBOIS, Bruno. **Alzheimer’s Disease Including Focal Presentations.** *Seminars in Neurology*, v. 39, n. 2, p. 213–226, 2019.

WALLIN, Cecilia et al. **The Neuronal Tau Protein Blocks in Vitro Fibrillation of the Amyloid- $\beta$  (A $\beta$ ) Peptide at the Oligomeric Stage.** *Journal of the American Chemical Society*, v. 140, n. 26, p. 8138–8146, Jul. 2018.

WAN, Ying-Wooi et al. **Meta-Analysis of the Alzheimer’s Disease Human Brain Transcriptome and Functional Dissection in Mouse Models.** *Cell Reports*, v. 32, n. 2, p. 107908, Jul. 2020. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211124720308895>>.