


## O sistema imunológico na Doença Alzheimer

 <https://doi.org/10.56238/sevened2024.001-054>

**Juliane Maria Alves Nogueira**

Biomédica- Faculdade Una Pouso Alegre  
E-mail: julianenogueira14@gmail.com

**Thaysa Alessandra Pereira Maia**

Biomédica- Faculdade Una Pouso Alegre  
E-mail: thaysa.maia@outlook.com

**Nathalia Silva Luiz**

Biomédica- Faculdade Una Pouso Alegre  
E-mail: Nathaliasilvaluiiz15@gmail.com

**Bianca Teodoro Viana**

Biomédica- Faculdade Una Pouso Alegre  
E-mail: biiteodoro2@gmail.com

**Gabriela Roque de Oliveira**

Biomédica- Faculdade Una Pouso Alegre  
E-mail: gabrielaroque2604@gmail.com

**André Luís Braghini Sá**

Orientador  
Mestre em biotecnologia – USP Universidade de São Paulo

---

### RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é uma alteração neurodegenerativa, sendo caracterizada como uma desordem progressiva e crônica que leva a destruição dos neurônios colinérgicos. A DA foi estudada por Alois Alzheimer, médico psiquiatra e neuroanatomista, que relatou a patologia como depósitos fibrilares amiloidais localizados nas paredes dos vasos sanguíneos, associados a uma variedade de diferentes tipos de placas senis, acúmulo de filamentos anormais da proteína tau e consequente formação de novos neurofibrilares (NFT), perda neuronal e sináptica, ativação da glia e inflamação (Castellani et al., 2010). Este artigo teve como objetivo abordar o papel do sistema imune na patogênese da doença de Alzheimer. Trata-se de um artigo de revisão bibliográfica realizado no período de 2002 a 2023. As bases de dados para busca foram National Library of Medicine (PUBMED), Scientific Eletrônica Library Online (SCIELO) e Google Scholar, utilizando os seguintes descritores Neuroinflamação, Células da Glia, Peptídeo Beta Amiloide e Proteína tau. Células da imunidade inata como a micróglia e os astrócitos são encontrados próximos às placas senis, evidenciando a participação de elementos do sistema imune na neuroinflamação e neurodegeneração contribuindo consequentemente para a progressão da DA. Portanto, conclui-se que uma maior compreensão da ação do sistema imunológico na doença é essencial para o estabelecimento de possíveis medidas de prevenção e controle.

**Palavras-chave:** Neuroinflamação, Células da Glia, Peptídeo Beta Amiloide e Proteína tau.

### LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLA

APCs - Células apresentadoras de antígenos ApoE - Apolipoproteína E  
ApoE2 - Apolipoproteína E2 ApoE3 - Apolipoproteína E3 ApoE4 - Apolipoproteína E4  
APP - Proteína Precursora de Amiloide ATP - Adenosina Trifosfato  
A $\beta$  - Peptídeo beta amiloide  
BHE - Barreira Hematoencefálica DA - Doença de Alzheimer  
DAMPs - Padrões Moleculares Associados a Danos DAP12 - Proteína Tirosina Quinase  
GFAP - Proteína Glial Fibrilar Ácida  
GSDMD - Gasdermin D Formadora de Poros IG - Imunoglobulina  
IL -18 - Interleucina 18 IL-10 - Interleucina 10 IL-12 - Interleucina 12 IL-13 - Interleucina 13 IL-1 $\beta$  - Interleucina 1 $\beta$  IL-4 - Interleucina 4  
IL-6 - Interleucina 6  
ITAM - Tirosina Imunorreceptor Citosólico  
M-CSF - Fator Estimulador de Colônias de Macrófagos MHC - Complexo histocompatibilidade principal



NFT - Emaranhado Neurofibrilar NK – Células Natural Killer NLRP3 - Inflamassoma NLRP3 P2X7R -  
Receptor Purinérgico  
P3 - Peptídeo não amiloidogênico  
PAMPs - Padrões Moleculares Associados a Patógenos  
PRRs - Receptores de Reconhecimento de Padrão PSEN1 - Presenilina 1  
PSEN2 - Presenilina 2  
RAGE - Receptor para Produtos Finais de Glicação Avançada SKY – Tirosina Quinase do Baço  
SNC – Sistema Nervoso Central  
SRAGE - Receptor para Produtos Finais de Glicação Avançada Solúvel TLR - Receptores Toll-Like  
TNF- $\alpha$  - Fator de Necrose Tumoral Alfa  
TREM2 - Receptor desencadeador expresso em células mielóides 2

## 1 INTRODUÇÃO

Segundo o Ministério da Saúde (MS) a doença de Alzheimer é um distúrbio neurodegenerativo progressivo que compromete a atividade neuronal causando alterações associadas ao envelhecimento (Brasil, Ministério da Saúde).

O número global de pessoas que vivem com demência mais do que duplicou entre 1990 e 2016, principalmente devido ao aumento do envelhecimento e do crescimento populacional. Em 2016, o número global de indivíduos que viviam com demência era de 43,8 milhões, aumentado em relação aos 20,2 milhões em 1990 (GBD, 2016).

A doença de Alzheimer (DA) foi identificada em 1906, quando o médico psiquiatra e neuroanatomista alemão Alois Alzheimer descreveu pela primeira vez achados patológicos característicos da doença: as placas senis derivadas do acúmulo de proteína beta amiloide ( $A\beta$ ) e o emaranhado neurofibrilar (NFT), que são alterações da proteína tau. Evidências crescentes sugerem que os mecanismos fisiopatológicos multifatoriais da DA não estão restritos ao compartimento neuronal, já que um papel relevante tem sido atribuído às estreitas interações dos mecanismos imunológicos dentro do cérebro (Burgaletto et al., 2020).

A imunidade é o mecanismo de defesa contra substâncias estranhas e patógenos que invadem o organismo e se caracteriza pela capacidade de reconhecer antígenos que podem causar algum dano aos sistemas. A resposta imune se divide em duas etapas: a primeira corresponde à imunidade inata, que desde o nascimento está presente no organismo, onde não é preciso estar exposto a um invasor para se obter a resposta imune, sendo responsável pela primeira linha de defesa do organismo, e a segunda representa a imunidade adaptativa, que é desenvolvida ao entrar em contato com o agente invasor. A imunidade inata quando está desregulada, afeta a proteína beta-amiloide e a proteína tau, que em excesso são neurotóxicas, favorecendo a neurodegeneração (Edin et al., 2022).

Para a Associação Brasileira de Alzheimer - Abraz (2020), a doença de Alzheimer é uma enfermidade incurável que se agrava ao longo do tempo, mas pode e deve ser tratada. Quase todas as suas vítimas são pessoas idosas, entretanto a DA tem como característica preponderante a existência de duas formas, sendo elas a familiar e a idiopática. Cerca de 5% dos casos são familiares e normalmente relacionados a mutações genéticas específicas, o que acarretará o início precoce (antes dos 65 anos de idade). A DA hereditária é causada principalmente por mutações genéticas que codificam a proteína precursora de amiloide (APP), presenilina 1 (PSEN1) e presenilina 2 (PSEN2), essenciais para a produção de  $A\beta$ , sugerindo um papel crítico de  $A\beta$  no desenvolvimento da doença (Raulin et al., 2022). Já o subtipo idiopático corresponde a outra parcela de casos, e associa-se principalmente à idade apresentando início tardio (depois dos 65 anos de idade). A DA envolve uma série de sintomas, começando com perda de memória episódica e podendo chegar até deterioração da

memória, do comportamento e da execução de movimentos, alterando a função cognitiva (Machado et al., 2020).

Portanto diante desse contexto o objetivo desse trabalho é apresentar uma breve revisão bibliográfica sobre a participação dos mecanismos imunes na fisiopatologia da DA.

## 2 METODOLOGIA

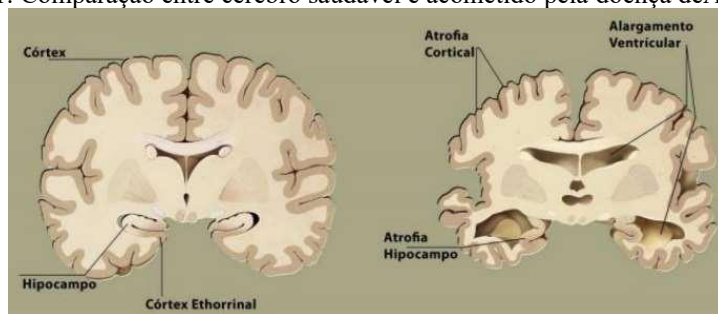
Para conduzir esta pesquisa bibliográfica foram realizadas pesquisas em artigos científicos publicados em língua portuguesa, inglesa e espanhol, indexados entre o ano de 2002 a 2023, a partir de bancos de dados da National Library of Medicine (PUBMED), Scientific Eletronic Library Online (SCIELO) e GoogleScholar. Para o rastreamento destes materiais, foram aplicados os seguintes termos de pesquisa: “sistema imune e Alzheimer”, “neuroinflamação e Alzheimer”, “Doença de Alzheimer”, “micróglia e astrócitos”. Foram descartados trabalhos com data anterior a 2002 e trabalhos em outros idiomas além do português, inglês e espanhol, e para seleção de dados estatísticos foi utilizada a base de dados da Organização Mundial de Saúde - OMS e o Ministério da Saúde – MS.

## 3 DESENVOLVIMENTO

### 3.1 A DOENÇA DE ALZHEIMER

O Alzheimer é uma proteinopatia que atinge o cérebro, sendo caracterizada macroscopicamente por uma atrofia cerebral com morte neural, enquanto os ventrículos cerebrais sofrem um considerável aumento. Microscopicamente, ocorrem duas lesões características: acúmulos de A $\beta$ , surgindo as placas senis no córtex cerebral (mais precisamente nos lobos frontal, temporal) e hipocampo e os NFT causados por depósitos de proteína tau hiperfosforilada que se inicia em região límbica e se irradia para o córtex, ocasionando um distúrbio neurodegenerativo progressivo com neuroinflamação (Souza et al., 2021; Edin et al., 2022).

Figura 1. Comparação entre cérebro saudável e acometido pela doença de Alzheimer.



Fonte: SOUZA, Elizabeth Scatolino de et al., 2021.

As células da glia apresentam diferentes funções e dentre elas, a defesa do sistema nervoso central (SNC), que conta com a participação dos astrócitos e micróglia. Os astrócitos e a micróglia

auxiliam na restauração e proteção do tecido neuronal durante infecções e processos inflamatórios, são caracteristicamente encontrados próximos às placas senis, evidenciado a participação de elementos do sistema imune na doença e levando a quadros inflamatórios e degenerativos (Machado et al., 2020).

A DA tem como fator de risco genético o polimorfismo no gene da apolipoproteína E (apoE), que é o principal transportador de colesterol e outros lipídeos para os neurônios no SNC. Existem 3 alelos apoE em humanos, sendo o primeiro o alelo apoE2, onde estudos sugerem que esse é o menos comum e acredita-se que reduza o risco genético de DA em quase metade. O segundo é o alelo apoE3, sendo ele o mais comum e neutro para a doença. E o terceiro e mais importante é o alelo apoE4 sendo ele um fator de risco para a DA (Raulin et al., 2022; Fernández-Calle et al., 2022)

As células da glia, mais especificamente os astrócitos, são os principais produtores de ApoE no SNC, entretanto, a micróglia ativada também pode produzir em circunstâncias específicas. A ApoE foi identificada como uma proteína de ligação à A $\beta$  que afeta a deposição de  $\beta$ -amiloide de uma forma específica de dosagem e isoforma: apoE4>apoE3>apoE2 (Shi et al., 2018). A apoE4 exacerba o acúmulo de A $\beta$  na forma de placas senis, a patogênese mediada por tau e a ativação glial, aumentando a produção de citocinas pró- inflamatórias. Independentemente da A $\beta$ , a apoE4 desencadeia cascatas inflamatórias que causam disfunção neurovascular, incluindo ruptura da barreira hematoencefálica (BHE), vazamento de proteínas tóxicas derivadas do sangue para o cérebro e redução no comprimento de pequenos vasos (Liu et al., 2013). Portanto, portadores do gene apoE4 podem estar sujeitos a respostas imunes aberrantes ao desenvolvimento patológico, o que pode, em última análise, levar a efeitos prejudiciais nas respostas a lesões e déficits cognitivos. Assim, o direcionamento das respostas inflamatórias mediadas pela apoE pode atenuar as patologias da DA e a neurodegeneração (Raulin et al., 2022).

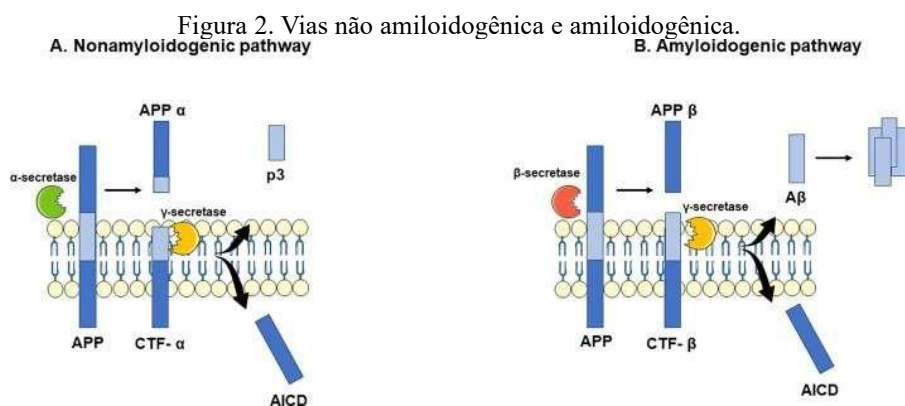
### 3.2 PATOGENIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Segundo Monteiro et al (2023) apesar dos estudos e conhecimentos adquiridos sobre questões celulares, moleculares e bioquímicas, a verdadeira etiologia e patogênese da DA permanece desconhecidas. Apesar do desconhecimento, alguns achados patológicos em pacientes são bem semelhantes, sendo as principais características patológicas as causadas pelo acúmulo de proteína A $\beta$  (provocando a formação das placas senis deformadas no SNC), o acúmulo da proteína Tau (formando os NFT), a perda neural e a gliose. No entanto, pequenas quantidades de proteína amiloide não provocam a doença, sendo também encontradas em cérebros saudáveis.

#### 3.2.1 Peptídeo $\beta$ -Amiloide

A proteína A $\beta$  é um produto natural do metabolismo da APP. A APP representa uma das proteínas mais abundantes no SNC. É metabolizada por duas vias distintas: a via não amiloidogênica e

amiloidogênica. Na via não amiloidogênica, a APP é clivada pelas enzimas  $\alpha$ -secretase e  $\gamma$ -secretase resultando na produção de um fragmento APP denominado p3, classificado como um peptídeo não amiloidogênico, sem efeitos patológicos. Na via amiloidogênica, está envolvida a enzima  $\beta$ -secretase e  $\gamma$ -secretase gerando peptídeos  $A\beta$ , que, devido à sua capacidade de agregação, dão origem às placas amiloides características da doença (Monteiro et al., 2023). Os peptídeos  $A\beta$  liberados após a clivagem se acumulam em agregados oligoméricos, sendo eles considerados a forma mais tóxica do peptídeo  $A\beta$ , desempenhando papel crucial na patogênese da DA. Eles interagem com neurônios e células gliais levando à ativação de cascatas inflamatórias, estresse oxidativo, desregulação do metabolismo do cálcio e fosforilação de tau e indução de apoptose neuronal. Em condições normais, a proteína APP é metabolizada em via não amiloidogênica e há um equilíbrio entre a produção e sua depuração no SNC, entretanto, em condições patológicas, ocorre mudança metabólica que favorece a clivagem na via amiloidogênica da APP, que juntamente com a redução da depuração, conduz a acumulação de  $A\beta$  no cérebro. Essas placas interrompem a comunicação celular e podem causar ativação microglial e inflamação (De Paula et al., 2009).



Fonte: Monteiro, Ana R de et al., 2023.

### 3.2.2 Proteína tau

A tau é a proteína responsável pela formação dos emaranhados neurofibrilares, sendo essa formação a segunda característica patológica da DA. Sua função é facilitar a polimerização da tubulina na célula para formar os microtúbulos, um importante componente do citoesqueleto neural. Além dos microtúbulos, outros dois constituintes são os neurofilamentos e os microfilamentos. Todos fazem parte da infraestrutura neuronal e participam de funções como o transporte axonal de organelas (mitocôndrias, lisossomos, retículos endoplasmáticos) e outras substâncias, bem como a manutenção da integridade estrutural do neurônio (Gra Menendez et al., 2002).

Na doença de Alzheimer as proteínas tau sofrem modificações pós-tradução, que levam à diminuição da interação das mesmas com os microtúbulos, como por exemplo a hiperfosforilação. A hiperfosforilação da proteína diminui sua afinidade pelos microtúbulos, ocorrendo a desestabilização

dos mesmos, o que torna a proteína mais propensa à agregação. A hiperfosforilação é causada pelo aumento da atividade da cinases e diminuição das fosfatases. Assim como o peptídeo A $\beta$ , a tau fosforilada se agrega para formar oligômeros que mais tarde amadurecem em filamentos helicoidais e retos emparelhados. Portanto, a hiperfosforilação da tau leva à perda de suas funções inerentes, culminando em prejuízos na montagem de microtúbulos, tráfego axonal e estrutura dendrítica, perda de sinapses, morte neuronal e, eventualmente, demência (Monteiro et al.,2023).

### 3.3 SISTEMA IMUNOLÓGICO NA DOENÇA DE ALZHEIMER

O sistema imunológico é responsável por proteger e prevenir o corpo contra invasores, e tem sido conceitualmente dividido em resposta inata e adaptativa. A imunidade inata gera respostas rápidas e é a primeira linha de defesa do organismo, ao ser composta por barreiras físico-químicas, células como macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células Natural Killer (NK) como principais células efetoras da imunidade inata. Já, a imunidade adaptativa depende da ativação de células especializadas. Embora a principal célula envolvida seja o linfócito e seus produtos, a ativação deste sistema se desencadeia a partir de células apresentadoras de antígenos (APCs), que apresenta antígenos associados a moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC I e MHC II) para os linfócitos T. Essa defesa é adquirida, e seus componentes quando em contato com antígenos, desenvolvem memória imunológica para se defender de micro-organismos patogênicos (Machado et al., 2020)

O cérebro saudável é um órgão protegido pelas células imunológicas residentes e/ou pela infiltração de células periféricas, entretanto, quando em excesso, a neuroinflamação é um dos principais contribuintes para a patogênese e progressão da DA. O termo neuroinflamação indica a presença de uma resposta inflamatória no SNC com o acúmulo de células gliais, especificamente os astrócitos e a micróglia, em resposta a uma lesão. No estágio inicial da DA, as células imunológicas cerebrais desempenham um papel neuroprotetor. No entanto, à medida que a doença progride, as células gliais são ativadas e a produção de citocinas pró-inflamatórias associadas ao estresse oxidativo aumenta, levando ao aumento da neuroinflamação e neurotoxicidade (Al- Ghraiyybah et al., 2022). A inflamação no SNC pode ocorrer como resultado de células que detectam A $\beta$  ou outros padrões moleculares associados a danos ou patógenos (DAMPs ou PAMPs). As células contêm vários receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), tanto na superfície celular quanto no citoplasma, que são responsáveis pelo reconhecimento de DAMPs e PAMPs; a detecção pode induzir vias de sinalização inflamatórias e respostas imunológicas que contribuem para a progressão e a gravidade da doença de Alzheimer (Rajesh et al., 2022).

### 3.3.1 Micróglia

Micróglia são as células do sistema imunológico inato residente do SNC e desempenham papéis como defesa de primeira linha contra patógenos e resposta a lesões. São células que realizam a fagocitose, um processo mediado por receptor que compreende o reconhecimento, o envolvimento e a digestão de grandes partículas extracelulares, o que é vital para o desenvolvimento do SNC e para a manutenção da homeostase cerebral após o nascimento (Borst et al., 2021). A micróglia pode ser classificada em dois fenótipos opostos: neurotóxico e neuroprotetor. O tipo M1 promove a inflamação e produz citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$ ) e o tipo M2 sofre ativação neuroprotetora, que está associada a função anti-inflamatória, produzindo citocinas (IL-10, IL-4, IL-13); (Rajesh et al., 2022; Martins., 2018).

Em condições de repouso, a micróglia é caracterizada por uma morfologia ramificada e uma fraca atividade de apresentação de antígeno, no entanto, a micróglia ativada possui uma morfologia semelhante a ameboide e uma alta atividade de apresentação de antígeno, levando a interações com células imunes periféricas (Borst et al., 2021). Nos estágios iniciais da DA, a micróglia ativada tem um papel positivo na eliminação de A $\beta$  por fagocitose. No entanto, após exposição prolongada, sua eficiência para eliminar A $\beta$  é reduzida e começa a afetar negativamente o cérebro, levando ao acúmulo de A $\beta$ , que subsequentemente forma placas extracelulares que estimulam continuamente a ativação microglial. Este *status* agressivo da micróglia cria um ambiente neuroinflamatório crônico e exacerba a perda neuronal e sináptica (Al-Ghraiya et al., 2022).

#### 3.3.1.1 Receptores de ativação da micróglia

##### 3.3.1.1.1 TREM2

O receptor desencadeante expresso nas células mieloides 2 (TREM2) é uma proteína transmembranar expressa na célula microglial, sendo responsável pela regulação da imunidade inata no SNC a partir do reconhecimento de diversas moléculas. Essa proteína desempenha um papel neuroprotetor contra a DA, pois além de ser um receptor responsável pela indução da resposta anti-inflamatória, ainda proporciona a migração da micróglia para se instalar ao redor das placas amiloides, que auxilia na fagocitose de detritos amiloides, dificulta a formação dos agregados oligoméricos e impede a distrofia axonal. Estudos apontam que mutações na codificação do TREM2 promovem a perda da função microglial e diminuição da capacidade fagocítica, de forma que a mutação mais associada à DA é a TREM2 R47H. A partir do estímulo do TREM2, ocorre a interação com a proteína tirosina quinase (DAP12), que contém um motivo de ativação baseado em tirosina imunorreceptor citosólico (ITAM) que após a fosforilação, recruta a tirosina quinase do baço (SYK). A ativação de SYK inicia uma cascata de sinalização que promove o metabolismo anabólico celular, proliferação e fagocitose, entretanto, em casos de mutação R47H, essa interação é prejudicada, diminuindo a



fagocitose (Nícolas Dias., 2020 e Shi Y., 2018). Mutações ou deficiência do gene codificador do TREM2 impedem a migração e o recrutamento da micróglia, dificultando sua circundação nas placas senis, permitindo o acesso ao parênquima cerebral, promovendo a distrofia axonal, morte neuronal e aumento da neurotoxicidade (Nícolas Dias., 2020)

#### 3.3.1.1.2 P2X7R

O receptor purinérgico (P2X7R) é expresso em astrócitos, micróglia, oligodendrócitos e neurônios e sua regulação nas células microgлияis contribui para a neuroinflamação. Em condições patológicas, a adenosina trifosfato (ATP), molécula de alta energia, é capaz de causar alterações morfológicas, que favorecem a ativação de células microgлияis e células imunes periféricas, desencadeando a participação do receptor purinérgico no mecanismo de sinalização celular. Células mortas liberam moléculas de ATP, que se liga aos receptores P2X7 e promove a montagem do inflamassoma NLRP3, que induz a secreção de IL-1 $\beta$  piorando o quadro inflamatório, induzindo a morte celular que promove a liberação de mais ATP, estimulando as células microgлияis e recrutando células imunes periféricas. O envolvimento de diversas citocinas aumenta o cenário inflamatório e ativa cascatas pró-apoptóticas culminando na morte celular. (Francistiová et al., 2020; Oliveira et al., 2021; Martin et al., 2019). Em relação a DA, peptídeos A $\beta$  acionam células imunológicas liberando mais ATP, que ativa os receptores P2X7, ocasionando a liberação de citocinas inflamatórias e aumentando a neuroinflamação (Al-Ghraiyyah et al., 2022).

#### 3.3.1.1.3 Inflamassoma NLRP3

Inflamassoma é um complexo multiproteico que medeia a inflamação. Em resposta a algum dano celular, o inflamassoma NLRP3 é um componente do sistema imune inato que atua na ativação da caspase-1 inflamatória e a secreção de citocinas pró-inflamatórias IL-1 $\beta$  e IL-18, resultando em uma resposta inflamatória exacerbada (Al-Ghraiyyah et al., 2022; Kelley et al., 2019; Barczuk et al., 2022).

Atualmente, existe um modelo de ativação do inflamassoma NLRP3, sendo ele uma rota de dois sinais, o sinal de *priming* (sinal 1) e o sinal de ativação (sinal 2). No modelo *priming*, componentes microbianos ou citocinas endógenas iniciam o inflamassoma NLRP3 por sinais fornecidos; já no modelo de ativação, vários podem ser os estímulos para sua ativação, como ATP extracelular, material particulado e fluxo iônico (Kelley et al., 2019).

Na DA, o peptídeo A $\beta$  e NFTs atuam como um estímulo para a ativação do inflamassoma NLRP3. São reconhecidos por receptores Toll-like (TLR), induzindo a inflamação e levando a transcrição de pró-IL- $\beta$  e NLRP3 (Barczuk et al., 2022). Após a ativação do inflamassoma, a caspase-1 é ativada e cliva as citocinas pró IL-1 $\beta$  e pró IL-18. A IL-1 $\beta$  que induz resposta das células endoteliais facilitando a infiltração de células do sistema imunológico em tecidos infectados ou danificados. Já, a

IL-18 é uma citocina que medeia a imunidade adaptativa. A caspase-1 também desencadeia a clivagem da Gasdermin D formadora de poros (GSDMD) que desencadeia uma forma pró-inflamatória de morte celular, chamada piroptose (Hanslik et al., 2020; Barczuk et al., 2022).

#### 3.3.1.1.4 RAGE

O Receptor para Produtos Finais de Glicação Avançada (RAGE) pertence à superfamília das imunoglobulinas (Ig) e é expressa em células imunes e/ou inflamatórias. São duas isoformas predominantes: RAGE completo e RAGE solúvel (sRAGE). No RAGE completo, a transdução de sinal é iniciada após a ligação do RAGE ao seu ligante e essa interação causa efeitos patológicos. No sRAGE, a forma solúvel compete com o RAGE completo pela ligação do ligante, evitando assim a interação de RAGE com seus ligantes e, por esse motivo, sugere-se que sejam protetoras contra a inflamação. O RAGE completo se liga a vários DAMPs e sua ligação desencadeia uma série de eventos de sinalização celular, levando à produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e TNF- $\alpha$ ). Estudos feitos relataram o aumento da expressão de RAGE na micróglia de pacientes com DA, sendo seu nível de expressão correlacionado com a gravidade da doença. A superexpressão de RAGE provoca o aumento dos níveis de A $\beta$  no hipocampo e no córtex. Devido ao acúmulo de proteína A $\beta$  no SNC, o RAGE facilita a entrada de A $\beta$  do plasma circulante para o cérebro através da BHE. A interação de RAGE com A $\beta$  em neurônios, micróglia e células vasculares acelera e amplifica os efeitos nocivos na função neuronal e sináptica (Yan et al., 2012; Paudel et al., 2020; Al-Ghraiyyah et al., 2022).

#### 3.3.2 Astrócitos

Os astrócitos são as células da glia mais comuns no cérebro. Podem responder a estímulos nocivos com proliferação, migração, hipertrofia e aumento da produção de proteína glial fibrilar ácida (GFAP), sendo essa proteína um biomarcador da astrogliose reativa. Tem um importante papel na manutenção da placa senil e na depuração de A $\beta$ , bem como na secreção e metabolismo de neurotransmissores, suporte neuronal, neuroproteção, atuando como uma via de eliminação de resíduos neurotóxicos e a permeabilidade da BHE, regulando o fluxo sanguíneo cerebral para o funcionamento da atividade neuronal. Estudos feitos notaram que astrócitos reativos sempre perdem seu papel de suporte e ganham função tóxica na progressão de doenças neurodegenerativas (Minter., 2016; Al-Ghraiyyah et al., 2022).

Na DA, os astrócitos ativados são divididos em 2 grupos: A1 e A2. Os A1 promovem inflamação, perdem a função neuroprotetora e sinaptogênese, tornam-se fagocíticos e levam à perda neuronal. Os A2 regulam positivamente a sobrevivência neuronal, entretanto, não são claras as vias de sinalização envolvidas na ativação dos grupos A1 e A2 dos astrócitos (Gamage et al., 2020; Li et al., 2019). Astrócitos reativos superexpressam GFAP, que junto com a Vimentina, atua como fator principal

para formação dos filamentos intermediários que constituem o citoesqueleto dos astrócitos. Além disso, provocam o aumento da produção de citocinas inflamatórias, como IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  e fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF) aumentando a resposta neuroinflamatória, iniciando assim o comprometimento funcional neuronal (Li et al., 2019; Al-Ghraiyyah et al., 2022; Martins., 2018).

Os astrócitos eliminam A $\beta$ , no entanto, na DA essa capacidade é reduzida, levando ao aumento dos níveis de A $\beta$  e formação de placas senis. Os astrócitos reconhecem A $\beta$  através de receptores, entretanto, segundo Li Y et al (2014) não se sabe exatamente quais receptores medeiam a captação de A $\beta$  e A $\beta$  oligomérico em células astrocíticas (Al-Ghraiyyah et al., 2022; Li Y et al., 2014). IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  são liberados após a detecção de A $\beta$  e sua longa exposição pode danificar a BHE e acumular células imunológicas periféricas e compostos neurotóxicos no cérebro, levando o SNC a diversos danos (Minter et al., 2016). As citocinas produzidas também promovem a ativação da astrogliia e caspases, que são proteases envolvidas na iniciação e execução de apoptose, contribuindo para a morte celular e estimulando igualmente a síntese de A $\beta$ , resultando num aumento de oligômeros, sendo considerado a forma mais tóxica do peptídeo A $\beta$  (Martins., 2018; Al-Ghraiyyah et al., 2022).

#### 4 CONCLUSÃO

Com base nessa revisão bibliográfica é possível concluir que a doença de Alzheimer é uma doença bastante complexa que envolve fatores genéticos, ambientais e idiopáticos, sendo o envelhecimento um dos fatores de risco para o Alzheimer. Com o aumento da expectativa de vida, um maior número de indivíduos alcança uma idade avançada em que as manifestações de doenças neurodegenerativas são mais frequentes. A interação entre micróglia e astrócitos cumpre papel importante na patogênese da doença e sua progressão, evidenciando sua contribuição na neuroinflamação. A ativação dessas células ativa uma resposta imune que pode desencadear um aumento dos depósitos de A $\beta$  e hiperfosforilação da tau, causando a neuroinflamação crônica, levando a níveis cada vez maiores de lesão, degeneração e morte neuronal.

Este trabalho visa contribuir para a compreensão do papel do sistema imunológico na doença de Alzheimer, oferecendo *insights* valiosos para a pesquisa futura e o desenvolvimento de abordagens terapêuticas inovadoras.



## REFERÊNCIAS

Abraz. Associação Brasileira de Alzheimer, 2020. Disponível em: <http://abraz.org.br/web/sobre-alzheimer/o-que-e-ealzheimer/>.

Al-Ghraiyyah NF, Wang J, Alkhalifa AE, Roberts AB, Raj R, Yang E, Kaddoumi

A. Glial Cell-Mediated Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2022 Sep 12.

Barczuk J, Siwecka N, Lusa W, Rozpędek-Kamińska W, Kucharska E, Majsterek

I. Targeting NLRP3-Mediated Neuroinflammation in Alzheimer's Disease Treatment. *Int J Mol Sci.* 2022 Aug 11.

Borst K, Dumas AA, Prinz M. Microglia: Immune and non-immune functions. *Immunity.* 2021 Oct 12;54(10):2194-2208.

Burgaletto, C., Munafò, A., Di Benedetto, G. *et al.* O sistema imunológico na trilhada doença de Alzheimer. *J Neuroinflamação* 17,298 (2020).

Brasil. Ministério da Saúde. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/alzheimer>. Acesso em: 13 set. 2023.

Castellani RJ, Rolston RK, Smith MA. Alzheimer disease. *Dis Mon.* 2010 Sep;56(9):484-546.

De Paula VJR, Guimarães FM, Diniz BS, Forlenza OV. Neurobiological pathways to Alzheimer's disease: Amyloid-beta, TAU protein or both? *Dement Neuropsychol.* 2009 Jul-Sep;3(3):188-194.

Dias, Nicholas Cauê. Imunomodulação na progressão da doença de Alzheimer. 2020. Monografia (Graduação em Biomedicina) — Faculdade de ciências da Educação e da Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2020.

Edin, Nathalia & BABICZ, Caroline. (2022). A AÇÃO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO NO ALZHEIMER: UMA REVISÃO. *Visão Acadêmica.* 23.

GRA MENENDEZ, Silvia; PADRON PEREZ, Noel; LLIBRE RODRIGUEZ, Juan

de Jesús. Péptido beta amiloide, proteína Tau y enfermedad de Alzheimer. *Rev Cubana Invest Bioméd, Ciudad de la Habana,* v. 21, n. 4, p. 253-261, dic. 2002.

Fernández-Calle R, Konings SC, Frontiñán-Rubio J, García-Revilla J, Camprubí-Ferrer L, Svensson M, Martinson I, Boza-Serrano A, Venero JL, Nielsen HM, Gouras GK, Deierborg T. APOE in the bullseye of neurodegenerative diseases: impact of the APOE genotype in Alzheimer's disease pathology and brain diseases. *Mol Neurodegener.* 2022 Sep 24;17(1):62.

Francistiová L, Bianchi C, Di Lauro C, Sebastián-Serrano Á, de Diego-García L, Kobolák J, Dinnyés A, Díaz-Hernández M. The Role of P2X7 Receptor in Alzheimer's Disease. *Front Mol Neurosci.* 2020 Jun 3.