


A Doença de Alzheimer e a cascata amiloide

 <https://doi.org/10.56238/sevened2024.016-023>

Isadora Cucolo Oliveira

Graduanda em medicina no Centro Universitário de Votuporanga - UNIFEV

Maitê de Mello e Castro

Graduanda em medicina UNIFEV

Vitoria Consulin

Graduanda em medicina UNIFEV

Gabriel Hiroaki Antunes

Graduando em medicina UNIFEV

Tárik Abdalla dos Santos

Graduando em medicina UNIFEV

João Pedro Vayego Lourenço

Graduando em medicina - Faculdade de Ciências da Saúde de Barretos Dr. Paulo Prata - FACISB

Ian Vilas Boas Covizzi

Médico Universidade Brasil e Radiologista pelo Ultra X

Sheila Adami Vayego

Doutora, docente do curso de medicina UNIFEV

Alba Regina de Abreu Lima

Doutora, docente do curso de medicina FAMERP

Uderlei Doniseti Silveira Covizzi

Doutor, docente do curso de medicina da UNIFEV, Universidade Brasil e UNORTE.

RESUMO

A doença de Alzheimer é neurodegenerativa e pode ter característica esporádica, muitas vezes associada com falhas na proteostase, relacionada aos processos de envelhecimento do indivíduo. Também pode apresentar uma contribuição hereditária, principalmente nos casos em que aparecem precocemente nos pacientes. A cascata amiloide, principal responsável pelo desenvolvimento da patologia, envolve eventos de fragmentação da proteína precursora amiloide (APP) por peptidases conhecidas como beta e gama secretases, gerando uma quantidade aumentada de um fragmento proteico pouco solúvel, que se deposita no espaço interneuronal, formando as placas amiloides. Alterações fisiológicas levam a mudanças estruturais na proteína tau, um componente dos microtúbulos neuronais, que quando hiperfosforiladas por quinases celulares, se agregam formando novos neurofibrilares. A progressão desses depósitos proteicos induz a perda sináptica e neuronal, por ativarem as células da glia que liberam citocinas pró-inflamatórias, gerando atrofia principalmente no hipocampo e córtex cerebral. Os principais tratamentos disponíveis até então para controlar a doença de Alzheimer são pouco alentadores já que não atuam efetivamente nas amiloidoses. Estudos mais recentes envolvem a produção de anticorpos monoclonais capazes de interagirem com os fragmentos proteicos, desfazendo essas placas senis. Embora representem um avanço significativo, é importante considerar os riscos e efeitos colaterais potenciais desses medicamentos.

Palavras-chave: Amiloidose, A β 42, Taupatia, Neurodegeneração.

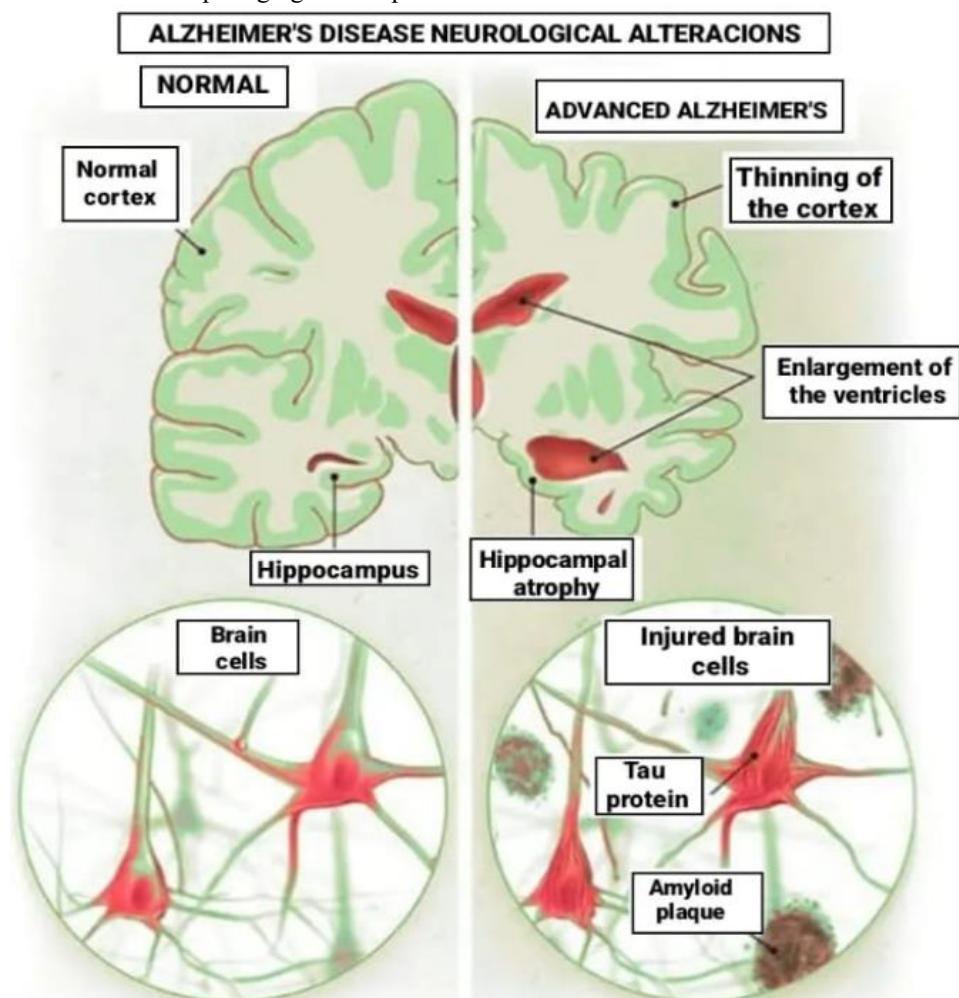
1 INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) foi identificada pelo médico psiquiatra Alois Alzheimer, em 1906, ao descrever uma forma de demência em uma paciente de 51 anos que manifestou dificuldades de linguagem e memória com agravamento contínuo, falecendo alguns anos após o início dos sintomas. Na necropsia, foram observados acúmulos de placas amiloides no espaço extracelular e lesões neuro filamentares dentro dos neurônios em todo o córtex cerebral, características distintivas da enfermidade de Alzheimer, que posteriormente recebeu seu nome devido à sugestão de um professor de psiquiatria alemão chamado Emil Kraepelin (Souza *et al.*, 2021). O transtorno é uma condição cerebral que deteriora gradualmente a memória e as capacidades de raciocínio e, ao longo do tempo, compromete a habilidade de executar as tarefas mais básicas (Alzheimer's and Related Dementias Education And Referral Center, 2021).

É caracterizada patologicamente pela presença do peptídeo β -amiloide fibrilar ($A\beta$) em placas senis extracelulares e filamentos da proteína *tau* em aglomerados neuro fibrilares intracelulares (Rahman; Lendel, 2021) e descrita como a quinta causa de morte no mundo, afetando aproximadamente 45 milhões de pessoas (Ma; Hong; Yang, 2022).

A principal teoria postula que o processo degenerativo na DA é desencadeado pela superprodução e/ou redução do aclaramento e subsequente acumulação do peptídeo β -amiloide ($A\beta$) nos tecidos cerebrais afetados, assim como emaranhados neuro fibrilares (ENFs) de proteína *tau*; acompanhados por perturbações homeostáticas que resultam na desestruturação do citoesqueleto neuronal. Geralmente, a proteína precursora do amiloide (APP) é fragmentada pela enzima α -secretase (ADAM-10) produzindo peptídeos solúveis (APPs); na DA, ocorre fragmentação alternativa e sequencial pelas secretases β (BACE-1) e γ , gerando peptídeos $A\beta$ insolúveis que se agregam e se depositam no espaço extracelular, iniciando uma sequência de eventos patológicos que levam a formação das placas senis ou neuríticas (PNs) e à morte neuronal. Por outro aspecto, os ENFs são acúmulos intracelulares compostos por proteína *tau* hiperfosforilada. Tipicamente, a proteína *tau* mantém a integridade dos microtúbulos intraneuronais, função que se perde com o processo de hiperfosforilação (Roda *et al.*, 2022).

Figura 1: A figura apresenta as alterações que acontecem na DA. Na parte superior da figura é evidenciado a atrofia nas regiões corticais e do hipocampo, observa-se também o crescimento dos ventrículos. Na parte inferior da figura observa-se as modificações nos espaços extracelulares, com o surgimento de placas amiloides a partir dos depósitos dos fragmentos A β e a formação de neurofibrilas por agregados da proteína *tau* intraneuronal.



Histopatologicamente, a DA caracteriza-se pela maciça perda sináptica e pela morte neuronal observada nas regiões cerebrais responsáveis pelas funções cognitivas, incluindo o córtex cerebral, o hipocampo, o córtex entorrinal e o estriado ventral. Além disso, o parênquima cerebral de pacientes portadores da DA apresenta 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 novelos neurofibrilares-NFT (Figura 1), perda neuronal e sináptica, ativação da glia e inflamação (Sereniki, Vital, 2008).

Os fatores mais associados com risco aumentado para DA são idade avançada, sexo feminino e genótipo para APOE4. Outros fatores que podem estar envolvidos incluem história familiar, depressão, baixo nível educacional, trissomia do cromossomo 21, tabagismo, diabetes, hipertensão e dieta gordurosa (Caixeta, 2012).

As manifestações clínicas da DA podem ser divididas em 4 formas, de acordo com a intensidade de manifestação dos sintomas (Brasil, 2024):

- Inicial: alterações na memória, na personalidade e nas habilidades visuais e espaciais;
- Moderada: dificuldade na fala e na realização de tarefas simples e na coordenação dos movimentos, além de agitação e insônia;
- Grave: resistência à execução de tarefas diárias, incontinência urinária e fecal, dificuldade na alimentação e deficiência motora progressiva;
- Terminal: restrição ao leito, mutismo, dor à deglutição e infecções intercorrentes.

O diagnóstico da doença envolve a realização de: anamnese detalhada, com avaliação dos sintomas, história médica e familiar; exame físico e neurológico com inclusão de testes de função cognitiva e funcional; exames complementares como Ressonância Magnética para avaliação da atrofia cerebral e descarte de outras formas de demências; além de análises pelos critérios do NIA-AA (National Institute on Aging and Alzheimer's Association) e utilização de biomarcadores líquóricos. No entanto, é importante lembrar que o diagnóstico definitivo é o estudo anatomopatológico, não realizado *in vivo* (Schilling *et al.*, 2022).

O tratamento envolve medidas farmacológicas e não farmacológicas (estimulação cognitiva, atividade física e suporte emocional), que objetivam o controle dos sintomas e retardo da progressão dos mesmos, não existindo tratamento curativo para a doença. As classes medicamentosas utilizadas são anticolinesterásicos, antagonista do receptor NMDA de glutamato, antidepressivos (ISRS) e antipsicóticos (de preferência atípicos) (Greenberg *et al.* 2014).

2 AMILOIDOSES

A amiloidose consiste em um tipo de alteração heterogênea na estrutura tridimensional das proteínas, expondo aminoácidos apolares para o meio externo e favorecendo a agregação desses, formando depósito insolúveis de proteínas, tanto no meio intra como extracelular (Covizzi *et al.*, 2023). As doenças neurodegenerativas são caracterizadas pela perda gradual de neurônios com comprometimento cognitivo ou da mobilidade. A patologia comum destas doenças está associada ao acúmulo anormal de proteínas mal dobradas. Nas doenças neurodegenerativas como Huntington, Alzheimer e Parkinson, observa-se uma falha no processo protetor de autofagia e proteostase na manutenção da saúde celular e na prevenção do acúmulo dessas proteínas (Panwar *et al.*, 2024).

A DA se configura como um distúrbio neurodegenerativo progressivo e irreversível, levando à perda progressiva das funções cognitivas. Entre os principais protagonistas dessa enfermidade encontram-se os peptídeos beta-amiloide ($A\beta$) e as proteínas *tau*, que desempenham papéis distintos, porém cruciais, no desenvolvimento da doença (Cozachenco *et al.*, 2023). Embora a principal causa da DA ainda não esteja totalmente compreendida, dois fatores são até agora referidos como os intervenientes cruciais na doença: placas beta amiloides e emaranhados de *tau*. A jornada começa com a proteína precursora de amiloide (APP), presente na membrana celular dos neurônios saudáveis. Em

um cenário fisiológico ideal, a APP é clivada pelas enzimas alfa e gama-secretase, liberando fragmentos solúveis que são decompostos ou reciclados pelos tecidos. No entanto, um desvio crucial acontece quando a beta-secretase se une à gama-secretase, essa reação de digestão patológica resulta na produção de um peptídeo insolúvel chamado beta-amiloide A β (Dawkins, Small, 2014).

Os peptídeos A β se aglomeram e formam placas beta-amiloide (ABP), que desencadeiam uma série de eventos danosos às células:

- Interrupção da Sinalização Neuronal: As ABPs se posicionam entre neurônios, bloqueando a comunicação interneuronal, afetando funções como a memória e a aprendizagem (Hampel *et al.*, 2021).
- Inflamação Neurotóxica: As ABPs ativam uma resposta imune que leva à neuroinflamação, danificando neurônios próximos e exacerbando a neurodegeneração (Kempuraj *et al.*, 2017).
- Angiopatia Cerebral: As ABPs se depositam nos vasos sanguíneos, causando rigidez e rupturas, prejudicando o fluxo sanguíneo cerebral e contribuindo para a disfunção cognitiva (Ventura-Antunes *et al.*, 2024).

Enquanto as ABPs causam estragos no exterior das células, dentro delas, outro drama se desenrola. As proteínas *tau*, responsáveis pela estrutura dos microtúbulos, sofrem um processo de fosforilação anormal. Essa alteração patológica leva à formação de emaranhados neurofibrilares, que:

- Enfraquecem os Microtúbulos: A perda da função estrutural dos microtúbulos prejudica o transporte de materiais dentro da célula, afetando sua capacidade de funcionamento e contribuindo para a neurodegeneração.
- Indução da Morte Celular: A disfunção dos microtúbulos pode levar à apoptose, a morte programada das células, exacerbando a perda neuronal e o declínio cognitivo.

Sendo assim, a relação entre A β e *tau* é complexa e interdependente. As ABPs podem desencadear a fosforilação anormal de *tau*, enquanto os emaranhados neurofibrilares podem aumentar a produção de A β . Essa interação sinérgica cria um ciclo vicioso que acelera a neurodegeneração e o declínio cognitivo, característicos da DA (Ashrafian *et al.*; 2021).

3 PEPTÍDEO AMILOIDE AB

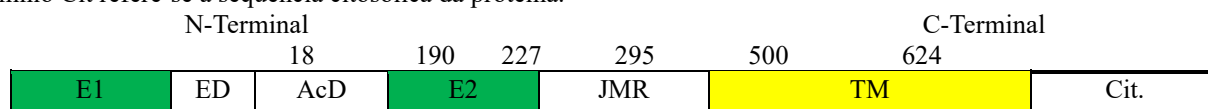
A Proteína Precursora do Amiloide (APP) pertence a uma família de proteínas correlatas, que inclui as Proteínas Semelhantes à Proteína Precursora do Amiloide (APLP1 e APLP2) em mamíferos, e a Proteína Semelhante à Proteína Precursora do Amiloide (APPL) em *Drosophila*. Todas essas proteínas são classificadas como transmembranares de passagem única, apresentando extensos domínios extracelulares. Adicionalmente, todas sofrem processamento de maneira análoga à APP.

Nota-se que apenas a APP origina um fragmento amiloidogênico, atribuível à divergência de sequência no local interno do A β (O'brien, Wong, 2011).

O splicing alternativo do transcrito da APP resulta em oito isoformas, das quais três são as mais prevalentes: a forma de 695 aminoácidos (representada na figura 2), predominantemente expressa no sistema nervoso central, e as formas de 751 e 770 aminoácidos, cuja expressão é mais ubíqua (Delpont, Hever, 2022, O'brien, Wong, 2011). As funções específicas da APP ainda não são totalmente compreendidas. A região N-terminal da APP inicia-se pelo 18º aminoácido, já que os 17 anteriores compõem um peptídeo sinal que é retirado da estrutura final, Dentre os vários domínios encontrados na APP, estão incluídas duas regiões de ligação à heparina (E1 e E2), um domínio de ligação ao cobre (CuBD) em E2, uma região de aminoácidos ácidos (AcD), a região beta-amiloide que envolve os domínios JMR (junção) e TM (transmembrana) e um domínio C-terminal intracelular (Dawkins, Small, 2014, Savonenko *et al.*, 2023).

Mapa com os domínios da Proteína Precursora Amilóide (APP)

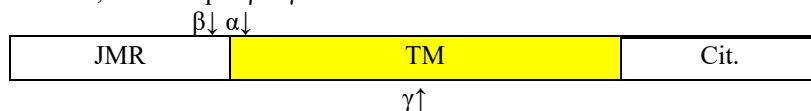
Figura 2: A figura mostra os domínios estruturais da Proteína Precursora Amiloide (APP de 695 aminoácidos - aa). Os números superiores indicam os aminoácidos da sequência, iniciando a partir do N-terminal (já retirado o peptídeo sinal). Na parte inferior observamos os diferentes domínios constituintes dessa APP, onde E1 (aa. 18-190) e E2 (aa. 295-500), conhecidos como domínios dobrados. Entre os dois domínios, encontramos a região ED (aa. 191-227), chamada de domínio de extensão e o domínio ácido (AcD), caracterizado por apresentar grande flexibilidade, também observado na região próxima a membrana (JMR). O domínio TM equivale a região da proteína que está associada à membrana plasmática e o domínio Cit refere-se à sequência citosólica da proteína.



A clivagem sequencial da APP ocorre por dois caminhos distintos. Em um dos caminhos, a família de proteínas APP apresenta extensos ectodomínios N-terminais biologicamente ativos, além de um C-terminus mais curto que abriga um domínio crucial de classificação de proteínas Tyrosine-Glutamic Acid-Asparagine-Proline-Threonine-Tyrosine (YENPTY), ao qual as proteínas adaptadoras X11 e Fe65 ligam-se. O peptídeo A β tem origem no ectodomínio e se estende até a região transmembranar. Seguindo essa lógica, é feito o processamento não amiloide da APP, que envolve a α -secretase seguida pela γ -secretase. Além disso, há o processamento amiloide da APP, mediante a ação da secretase β seguida pela ação da γ -secretase (figura 3). Ambos os processos resultam na geração de ectodomínios solúveis (sAPP α e sAPP β) e fragmentos C-terminais intracelulares idênticos (AICD) (Dawkins, Small, 2014, O'brien, Wong, 2011).

Mapa com as regiões de clivagem para secretases geradoras dos peptídeos amiloides e não amiloides.

Figura 3: A figura mostra as clivagens feitas pelas enzimas secretases (α , β e γ), gerando os peptídeos não amiloide, clivados por α e γ secretases, e amiloide, clivados por β e γ secretases.



O $A\beta$, com peso molecular de 4 kDa, é originado da proteína precursora do amiloide (APP), uma molécula precursora de maior extensão comumente sintetizada por neurônios cerebrais, células vasculares, células sanguíneas (incluindo plaquetas) e, em menor quantidade, astrócitos. O $A\beta$ é gerado por meio de duas clivagens proteolíticas sucessivas da APP, realizadas pela β -secretase (também conhecida como enzima de clivagem da APP- β -1 ou BACE1) no ectodomínio, formando um produto intermediário, que será clivado em seguida pela γ -secretase em sítios intra-membranosos, gerando os peptídeos $A\beta_{40}$ (não tóxico) e $A\beta_{42}$ (tóxico) (Sehar *et al.*, 2022, Blennow *et al.*, 2006).

3.1 A E B-SECRETASE: ESTRUTURA, SUBSTRATOS, REGULAÇÃO

As enzimas BACE1 e BACE2, codificadas por genes nos cromossomos 11 e 21, respectivamente, são proteases aspárticas transmembranares diretamente envolvidas na clivagem de APP. BACE1 cliva preferencialmente a APP nos locais +11 a +1 de $A\beta$ na APP, sendo essencial para a geração de $A\beta$. De maneira significativa, a mutação sueca da APP (APP^{swe}) é clivada talvez 100 vezes mais eficientemente no local +1 do que a APP selvagem. Assim, essa mutação aumenta significativamente a clivagem por BACE1 e é responsável pela elevação das espécies de $A\beta$ na presença dessa mutação. A expressão de BACE1 é aumentada em certas regiões do cérebro em alguns casos de DA esporádica. Portanto, BACE1 é a principal β -secretase neuronal e é responsável pelas clivagens pró-amiloide. O mRNA de BACE2, presente em diversos órgãos sistêmicos, é muito baixo em tecidos neurais, exceto por núcleos dispersos no hipotálamo e no tronco cerebral. A atividade de BACE2 parece ser virtualmente indetectável em regiões cerebrais envolvidas na DA e é responsável pela geração de clivagens anti-amiloide nas posições +19/+20 de $A\beta$. Assim, BACE2, uma enzima anti-amiloide, atua como α -secretase, que cliva entre os resíduos 16 e 17 do peptídeo $A\beta$ (Savonenko *et al.*, 2023).

3.2 γ -SECRETASE: ESTRUTURA, SUBSTRATOS, REGULAÇÃO

O γ -secretase é um complexo de proteínas de membrana que contém quatro subunidades essenciais: presenilina (PS), nicastrina (Nct), anterior pharynx-defective 1 (Aph1) e presenilina enhancer 2 (Pen2), que catalisa a proteólise dentro do domínio transmembranar dos substratos. Enquanto o sítio catalítico da enzima reside na subunidade PS, a montagem sequencial de todas as quatro subunidades essenciais é necessária para um complexo γ -secretase ativo (Mattson, 2003). Mais de 90 substratos foram identificados como processados pelo γ -secretase. Entre esses substratos, a APP

tem despertado interesse particular devido à sua relevância na DA e em outros distúrbios humanos. Para gerar peptídeos A β , a APP é inicialmente clivada pela β -secretase no espaço extracelular, produzindo um fragmento C-terminal de 99 resíduos (APP-C99), que é posteriormente clivado pelo γ -secretase gerando um domínio intracelular (AICD) e peptídeos A β 48 ou A β 49, subsequentemente reduzidos a cada três ou quatro resíduos em um modelo de desenrolamento de hélice de clivagem sucessiva do substrato pelo γ -secretase (Zhang *et al.*, 2023). Assim, as clivagens de A β 48 produzem A β 45, A β 42 e A β 38, enquanto as clivagens de A β 49 resultam na geração sequencial de A β 46, A β 43 e A β 40. Entre esses produtos de clivagem, A β 42 e A β 43 são particularmente propensos à agregação e à formação de placas amiloides (Pajak *et al.*, 2016). A hipótese da cascata amiloide tem sido o mecanismo orientador para a pesquisa acadêmica e farmacêutica nos últimos 30 anos. Com base nessa hipótese, o desenvolvimento de inibidores do γ -secretase e, mais recentemente, moduladores da α -secretase, é considerado uma oportunidade terapêutica atraente para a DA (Savoneko *et al.*, 2023).

Embora uma parte significativa do A β seja liberada no meio extracelular após o processamento proteolítico da APP madura na membrana plasmática, ela pode ser captada novamente pelas células. Existem evidências de que o A β também pode ser gerado por meio da proteólise da APP a partir de membranas intracelulares, como o retículo endoplasmático (RE) ou a rede trans-Golgi. Como resultado, embora ainda seja uma conjectura, é possível que o A β possa escapar da via secretora, acabando no citosol (Ring *et al.*, 2022).

Além disso, o A β intracelular foi identificado em várias regiões do citoplasma, incluindo endossomos, corpos multivesiculares, lisossomos, mitocôndrias, retículo endoplasmático, Golgi e citosol, onde interfere nas funções de diversas organelas. Os oligômeros de A β 42 intracelulares, detectáveis em homogeneizados cerebrais de pacientes com doença de Alzheimer, geralmente variam de diméricos a dodecâmeros, e podem representar as principais formas neurotóxicas dos peptídeos A β . Destaca-se que a neurotoxicidade induzida pelo A β 42 intracelular está associada à disfunção mitocondrial e ao aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (Ring *et al.*, 2022).

4 NEUROFIBRILAS ENTRELAÇADAS DA PROTEÍNA TAU

A proteína *tau* é da classe das proteínas associadas aos microtúbulos (MAP), cuja principal função é estabilizá-los pela agregação da tubulina, é encontrada nos axônios (em células saudáveis) ou distribuída no corpo celular e nos dendritos (em casos de taupatias) e está associada ao desenvolvimento de demências (Wegmann *et al.*, 2021). No cérebro humano, a proteína tau é solúvel e pode se apresentar em 6 isoformas, sendo que a expressão dessas é regulada durante o desenvolvimento. Além disso, promove interação entre actina, neurofilamentos e organelas citoplasmáticas, permitindo a conectividade dos microtúbulos com componentes do citoesqueleto e mitocôndrias (Guo *et al.*, 2017).

Os microtúbulos são estruturas relacionadas com o processo de divisão celular, porém, ao se tratar de neurônios pós-mitóticos, os microtúbulos contribuem para a manutenção da citoarquitetura e o transporte intraneural que envolve o transporte axonal de organelas e de vesículas, nas quais há o deslocamento de neurotransmissores e proteínas para sinapses distais. Podem ser encontrados de forma uniforme nos axônios pela ação da proteína *tau* e, de formas diversas nos dendritos, sendo estabilizados pela tubulina. A proteína *tau* tem papel importante relacionado à tubulina, uma vez que, quando as proteínas interagem entre si, há promoção de maior estabilidade. Entretanto, quando há o acúmulo de proteína *tau* hiperfosforilada anormal devido ao aumento da atividade das tauquinases e/ou da subsensibilização de suas fosfatases, há o comprometimento da sua capacidade de ligação à tubulina, instabilizando os microtúbulos além de comprometer o transporte axonal e o metabolismo das sinapses, causando perda da viabilidade celular, colapso do citoesqueleto microtubular e morte neuronal (Wegmann *et al.*, 2021, Rawat *et al.*, 2022). Observa-se ainda que a proteína *tau* é crucial para a estabilidade dos neurônios, a qual assume um papel central na patogênese da DA quando sofre alterações patológicas, como a hiperfosforilação e a agregação em estruturas insolúveis (Wegmann, 2021).

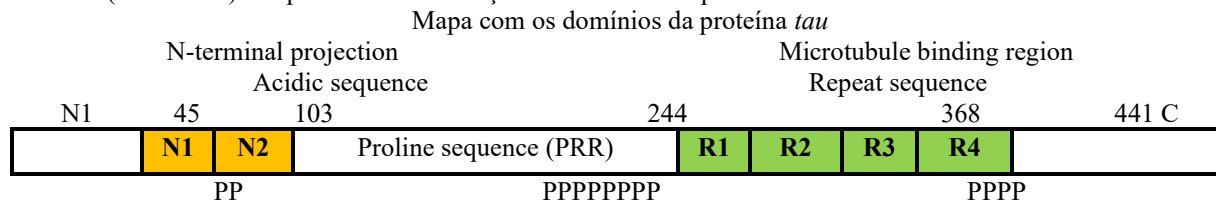
As proteínas *tau* são encontradas predominantemente na parte axonal do neurônio e são responsáveis pela estabilidade e montagem da proteína dos microtúbulos. As seis isoformas diferentes são produzidas por splicing alternativo do gene da proteína *tau* associada a microtúbulos (MAPT), cada uma com suas características e funções específicas. As isoformas se diferenciam pela presença ou ausência de três domínios de repetição (3R ou 4R) e pela presença ou ausência de sequências codificadas pelos éxons 2 e 3. A proporção de isoformas 3R e 4R no cérebro humano normal é de 1:1, enquanto em diversas taupatias, essa proporção se altera (Roda, *et al.* 2022).

Vale ainda ressaltar a importância dos haplótipos *tau* e impacto na suscetibilidade à doença, pois o gene MAPT, responsável pela codificação da proteína *tau*, possui dois haplótipos principais: H1 e H2. O haplótipo H1 está associado a diversos distúrbios neurodegenerativos, enquanto o H2 apresenta um risco reduzido para essas doenças (Kent *et al.*, 2020).

Cada isoforma possui quatro partes (Figura 4):

- Domínio de projeção N-terminal: Determina a regulação da distância entre os microtúbulos.
- Domínio rico em prolina (PRR): Auxilia na sinalização celular, interação com proteínas quinases e contém locais de fosforilação abundantes.
- Domínio MTBR: Contém três ou quatro repetições que se ligam ao PRR.
- Domínio C-terminal: Envolvido na polimerização de microtúbulos.

Figura 4: Sequência de 441 aminoácidos correspondente a proteína *tau*. A projeção N-terminal começa no primeiro aminoácido da sequência (aa1), sendo caracterizada por encontrarmos duas sequências repetidas de aminoácidos de caráter ácido (aa45 - aa103). Na região central encontra-se um domínio rico em aminoácidos prolina (PRR) e um pouco mais à direita encontramos as repetições de ligação ao PPR (R1-R4). A porção C-terminal é conhecida como região de ligação ao microtúbulo (aa368-441). Os pontos de fosforilação estão indicados pela letra P.



Na DA, a proteína *tau* sofre alterações patológicas que a tornam disfuncional e contribuem para a neurodegeneração. As principais características patológicas da *tau* na DA incluem:

- **Hiperfosforilação:** A fosforilação anormal da *tau* em locais específicos a separa dos microtúbulos, desestabilizando a estrutura neuronal.
- **Agregação em Filamentos Helicoidais Emparelhados (PHFs) e Emaranhados Neurofibrilares (NFTs):** A *tau* hiperfosforilada se agrega em estruturas insolúveis, formando PHFs e NFTs, que se acumulam nos neurônios e comprometem sua função.
- **Degradação Proteica Alterada:** A capacidade da célula de degradar a *tau* anormalmente fosforilada e agregada é comprometida, levando ao acúmulo dessas proteínas patológicas (Saito *et al.*, 2021).

A disfunção da proteína *tau* na DA leva a diversas consequências para as células neuronais, incluindo (Rawat *et al.*, 2022):

- **Desestabilização dos Microtúbulos:** A perda da função estabilizadora da *tau* leva à desorganização do citoesqueleto neuronal, afetando o transporte intracelular e a comunicação entre os neurônios.
- **Disfunção Mitocondrial:** A *tau* hiperfosforilada interfere na função das mitocôndrias, prejudicando a produção de energia e aumentando o estresse oxidativo.
- **Comprometimento Sináptico:** A desregulação da *tau* prejudica a comunicação entre os neurônios, levando à perda de sinapses e à deterioração da função cognitiva.
- **Morte Celular:** A disfunção da *tau*, em conjunto com outros fatores patogênicos, leva à morte neuronal progressiva, caracterizando a neurodegeneração na DA.

Diante do exposto, a proteína *tau* pode estar associada ao desenvolvimento de outras doenças neurodegenerativas (taupatias), além da DA, também participa de alfa-sinucleinopatias como a Doença de Parkinson (Oliveira *et al.*, 2024).

5 INFLAMAÇÃO E MICRÓGLIA

A neuroinflamação representa um processo biológico complexo e tem sido encarada como importante fator promotor de doenças neurodegenerativas relacionadas à idade, como a DA (Kumar, 2018; Wang, 2020).

Sabe-se que a condição neurodegenerativa característica na DA está associada à presença de depósito extracelular de proteína β -amiloide ($A\beta$) formando as placas amiloides ou neuríticas e intracelular de emaranhados neurofibrilares, responsáveis pela deterioração neural. Entretanto, atualmente, tais mecanismos não são suficientemente satisfatórios para a compreensão da fisiopatologia da doença de Alzheimer, reforçando as teorias da neuroinflamação neural (Câmara, 2019).

O acúmulo de proteínas intra e extracelulares termina por ativação da resposta imune, com envolvimento direto da resposta inata, com liberação de fatores pró-inflamatórios pelos astrócitos e ativação do sistema complemento pela micróglia. Neste mecanismo, tem papel especial as Interleucinas (IL-1B, IL-6, IL-12) e o Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) (Câmara, 2019; Machado, Carvalho, Rocha Sobrinho, 2020).

Segundo Tuppo e Arias (2005), a inflamação na doença de Alzheimer, ao se tornar crônica é caracterizada pela ativação prolongada de células de defesa do sistema nervoso central, especificamente a micróglia, promovendo a liberação de substâncias inflamatórias, como citocinas e radicais livres, que podem danificar neurônios saudáveis, promovendo a progressão da doença. Além disso, a disfunção da micróglia na doença de Alzheimer pode levar a um desequilíbrio do ambiente cerebral. Normalmente, a micróglia desempenha um papel importante na remoção de proteínas β -amiloide e na manutenção da homeostase.

Contudo, ao mesmo tempo que a inflamação crônica é consequência do acúmulo proteico, pode ser encarada também como causa, criando um ciclo vicioso, o que explica o padrão progressivo da doença (Sereniki; Vital, 2008).

De acordo com Câmara (2019), várias são as causas que a ativação da micróglia e a resposta inflamatória crônica podem contribuir para a progressão da doença de Alzheimer. A toxicidade das citocinas e radicais livres como consequência da resposta inflamatória; a destruição das placas de β -amiloide pela micróglia pode acelerar a resposta inflamatória descontrolada causando mais danos neurais; a disfunção da micróglia na remoção das placas β -amiloides levando ao acúmulo excessivo dessas proteínas no cérebro, o que pode contribuir para a formação de placas e emaranhados neurofibrilares; a produção de substâncias tóxicas adicionais, como espécies reativas de oxigênio (ROS), radicais superóxido ($\cdot O_2^-$), hidroxila ($\cdot OH^-$), e peróxido de hidrogênio (H_2O_2), e de nitrogênio (RNS) como o óxido nítrico (NO) e o peroxinitrito ($ONOO^-$), podendo causar danos e estresse oxidativos e nitrosativos aos neurônios e agravar a progressão da doença de Alzheimer; a influência

na função sináptica: A inflamação crônica e a ativação da micróglia também podem afetar negativamente a função sináptica no cérebro, podendo contribuir para os sintomas cognitivos da doença de Alzheimer; a produção do fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), uma citocina pró-inflamatória que desempenha papel importante na resposta inflamatória e pode, também, contribuir para a progressão da DA. O TNF- α pode induzir a morte celular, aumentar a permeabilidade vascular e promover a produção de outras citocinas inflamatórias; a produção de interleucina-1 beta (IL-1 β), a qual desempenha papel fundamental na regulação da resposta imunológica e inflamatória, contribuindo para a neuroinflamação e a progressão da doença.

Por fim, Resende e Brand (2022) relatam que embora a neuroinflamação possa ser encarada como parte do processo degenerativo, há ainda evidências de um fator genético primário envolvido, o gene *Triggering receptor expressed on myeloid cells 2* (TREM-2), o qual pode estar relacionado à ativação microglial, patologia mediada pela proteína amiloide ou pela proteína TAU. Este gene, produz uma proteína que regula o funcionamento das células mieloides, estimulando a ativação da micróglia, fagocitose e sobrevivência no SNC. Contudo, existem variantes da região gênica de TREM-2, sendo relevante para a Doença de Alzheimer a R47H. Considera-se a região de TREM-2 de suma importância para a homeostase do tecido nervoso propriamente dito, pois permite que as células microgliais sejam capazes de controlar a formação inicial e progressão das placas de β -amiloide. A deficiência de TREM-2 leva, ainda, a um aumento no depósito de proteína Tau e aumenta a distrofia das neurites que se encontram perto das placas.

6 GENÉTICA

A Doença de Alzheimer (DA), um distúrbio neurodegenerativo que apresenta a idade avançada como o principal fator de risco, entretanto a influência genética não pode ser ignorada. A DA pode ser causada por herança genética ou de forma esporádica.

O padrão hereditário representa cerca de 5% dos casos de Alzheimer, com mutações em genes específicos (Tabela 1) aumentando significativamente o risco de desenvolver a doença, e essa forma familiar da DA geralmente se apresenta em idades mais jovens, antes dos 65 anos. Ademais, o padrão esporádico representa cerca de 95%, sem histórico familiar evidente. Isso significa que a doença se desenvolve devido a uma combinação de fatores genéticos e ambientais ao longo da vida do indivíduo (Fridman *et al.*, 2004). Aproximadamente 35 a 60% dos pacientes que apresentam DA precoce têm parentes de primeiro grau com demência, incluindo 10 a 15% de famílias autossômicas dominantes com três gerações ou mais (Hoogmartens *et al.*, 2021).

Os principais genes envolvidos na DA são APOE, PSEN1 e PSEN2 e APP (Neuner *et al.*, 2020). O gene APOE codifica a apolipoproteína E, proteína crucial para o transporte de lipídios no cérebro. A mutação mais comum do APOE, conhecida como APOE4, é um forte fator de risco para a DA,

especialmente na forma esporádica. Indivíduos com duas cópias do APOE4 apresentam um risco significativamente maior de desenvolver a doença em comparação com aqueles que possuem apenas uma ou nenhuma cópia. Além disso o gene APOE apresenta três alelos importantes, $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$, na qual pacientes com o alelo $\epsilon 4$ contêm um risco aumentado de desenvolver DA, e com o alelo $\epsilon 2$ apresentam um risco menor (Fortea *et al.*, 2024).

Tabela dos genes envolvidos com a Doença de Alzheimer.

Tabela 1: A tabela relaciona os principais genes associados com os casos precoces da DA, localização cromossômica, padrão de herança e as principais vias afetadas. (Hoogmartens et al., 2021 modificado).

Gene	Localização	Herança	Vias afetadas
APOE	19q13.2	Modificador	Via amiloide, imunidade, Plasticidade sináptica, Transporte de lipídios, Via <i>tau</i> , apoptose, fagocitose e autofagia.
APP	21q21.3	Dominante, recessivo de novo/mosaicismo	Via amiloide, Integridade BHE, imunidade, Plasticidade sináptica, Via <i>tau</i> , apoptose, fagocitose e autofagia.
PSEN1	14q24.3	Dominante, recessivo de novo/mosaicismo	Via amiloide, Integridade BHE, imunidade, Plasticidade sináptica, apoptose, fagocitose e autofagia.
PSEN2	1q31-q42	Dominante de novo/mosaicismo	Via amiloide, imunidade, Plasticidade sináptica, apoptose, fagocitose e autofagia.
TREM2	6p21.1	Dominante	Via amiloide, imunidade, metabolismo de lipídios, Plasticidade sináptica, apoptose, fagocitose e autofagia.
ABCA7	19p13.3	Dominante	Via amiloide, imunidade, metabolismo de lipídios, Plasticidade sináptica, apoptose, fagocitose e autofagia.

Os genes PSEN1 e PSEN2 fornecem instruções para a produção de proteínas presenilinas, essenciais para o processamento da proteína amiloide beta ($A\beta$). Mutações nesses genes podem levar ao acúmulo anormal de $A\beta$ no cérebro, uma das principais características neuropatológicas da DA. Já o gene APP codifica a proteína precursora amiloide (APP), que é clivada pelas presenilinas para gerar $A\beta$. Mutações no APP também podem aumentar o risco de DA (Fridman, *et al.* 2004, Valdes *et al.*, 2022).

Ademais, existem outros genes envolvidos ao desenvolvimento da DA, como receptor de triagem expressa em mieloides 2 (TREM2), Receptor de Sorossina 2 (SORCS2) e o Transportador

ATP-Binding Cassete 7 (ABCA7). Mutações no gene TREM2 podem aumentar o risco de DA tardia. Já as mutações no gene SORCS2 podem elevar o risco de DA esporádica. Ademais, as mutações no gene ABCA7 podem aumentar o risco de DA familiar (Fridman *et al.*, 2004). Sobre os principais genes associados ao risco de DA, como os genes APP, APOE4 e PSEN1 e PSEN2, na qual mutações no gene APP podem levar ao acúmulo de placas amiloides no cérebro, um dos principais sinais patológicos da DA. Outrossim, mutações nos genes PSEN1 e PSEN2 podem levar à formação de placas amiloides e emaranhados neurofibrilares (Fortea *et al.*, 2024). Existem outros genes que parecem estar envolvidos nessa patologia. Estudos realizados por Bellenquez e colaboradores (2022), totalizando 111.326 casos de DA contra 677.663 controles, mostraram a provável existência de 75 *loci* de risco para a DA, onde 42 eram novos.

7 TERAPIA

Apesar dos avanços na compreensão da fisiopatologia da doença, as opções terapêuticas disponíveis atualmente se limitam a cinco medicamentos incluindo tacrina, donepezil, rivastigmina, galantamina e memantina (Vaz, Silvesre, 2020, Thoe *et al.*, 2021). Os primeiros quatro são inibidores da acetilcolina esterase (AChEIs), enquanto o último é um antagonista do receptor N-metil- D - aspartato, exercendo a função de aliviar os sintomas da doença, mas não incapazes de retardar a progressão desta.

Diante da necessidade de terapias modificadoras da doença, a imunoterapia surge como uma estratégia promissora, utilizando o poder do sistema imunológico do próprio paciente para combater as proteínas patológicas que caracterizam a DA. Essa abordagem inovadora visa atacar diretamente os fragmentos β -amiloide ($A\beta$) e *tau*, que se acumulam nos neurônios e contribuem para a neurodegeneração. Esta metodologia envolve a concepção de peptídeos sintéticos ou anticorpos monoclonais (Leisher *et al.*, 2023) para diminuir a carga de $A\beta$ no cérebro e retardar a progressão da doença.

Existem vários tipos de terapias farmacológicas que visam melhorar a qualidade de vida do paciente afetado pela DA. O tratamento farmacológico tem por objetivo estabilizar o comprometimento cognitivo e comportamental, além de modificar outras manifestações da doença, com o mínimo efeito colateral, mas não resultam em regressão dos sinais e sintomas da DA.

Atualmente, há muitos estudos promissores baseados na imunoterapia na DA. Esta promove uma resposta imunitária contra um auto antígeno, sendo os alvos dessa terapia a inibição do acúmulo de deposição de $A\beta_{42}$, correspondente ao principal peptídeo encontrado nas placas senis, e, também a *tau* hiperfosforilada, que, por sua vez, é responsável por formar os emaranhados neurofibrilares no interior da célula nervosa, estando relacionada com a progressão da demência. A inibição do acúmulo

dessas proteínas pode proporcionar a redução dos níveis amiloides no cérebro, bem como a remoção das placas senis, promovendo efeito significativo na memória.

7.1 VACINAS PEPTÍDEOS B-AMILOIDES

O primeiro ensaio clínico com a vacina AN-1792, em que os pacientes receberam injeções de peptídeo A β 1-42 resultou em estimulação da resposta humoral, a qual implicou em redução da A β e das placas senis cerebrais. Entretanto, devido aos efeitos colaterais negativos, como casos de meningoencefalite, o estudo foi interrompido (Silva *et al.*, 2020, Sousa, 2017).

Embora a vacina peptídica AN-1792 tenha falhado nos ensaios clínicos, ela inspirou a segunda geração de vacinas peptídicas A β . Com o intuito de estabelecer o declínio e impedir a progressão da DA, novas pesquisas com vacinas de segunda geração têm sido propostas, visando minimizar os efeitos colaterais e desenvolver terapêuticas mais eficazes (Alves *et al.* 2023; Parrocha, Nowick, 2023). Contudo, as vacinas de segunda geração desenvolvidas, também manifestaram, alguns casos, efeitos colaterais como fadiga, nasofaringite, mialgias e náuseas (Silva Neto, 2014).

A CAD-106 (Amilomotide: Novartis Pharmaceuticals) foi a única vacina peptídica de segunda geração que demonstrou maior eficácia no tratamento da DA, apresentando maior tolerância e boa ativação imunológica. Entretanto, o estudo também foi interrompido por efeitos adversos no grupo controle. Vários estudos, já encerrados, com diferentes vacinas como a ACI-24 (AC Immune, Roche e Genentech), a ABvac40 (Axon Neuroscience SE) e a UB-311 (Vaxxinity) não obtiveram o sucesso desejado no tratamento e progressão da DA (Alves *et al.*, 2023; Parrocha, Nowick, 2023).

7.2 VACINAS DE PEPTÍDEO *TAU*

Diante dos resultados desanimadores dos estudos com vacinas peptídicas β -amiloides, novos estudos surgiram baseados em vacinas com peptídeo *Tau*, como ACI-35 (AC Immune and Janssen) (Asuni *et al.*, 2007), e AADvac1 (Axon Neuroscience) (Parrocha, Nowick, 2023).

A ACI-35 resultou em resposta imunológica fraca, mesmo com a administração de doses de reforço. Uma formulação melhorada da vacina foi posteriormente desenvolvida, ACI-35.030, com um segundo adjuvante e epítopos de células T auxiliares e demonstrou altos títulos e anticorpos específicos para *tau* fosforilada e *tau* agregada (Parrocha, Nowick, 2023).

A AADvac1 (Axon Neuroscience), após ensaios clínicos de fase I, promoveu o aumento, nos pacientes, de títulos contra AADvac1, sem sinais de inflamação cerebral. Entretanto, estas vacinas não demonstraram melhoras no comprometimento cognitivo (Parrocha, Nowick, 2023).

7.3 IMUNOTERAPIA B-AMILOIDE

A imunoterapia A β passiva baseia-se no uso de anticorpos monoclonais ou policlonais, com injeção direta intravenosa, permitindo a interrupção do tratamento se surgirem reações adversas, e a marcação de epítomos específicos ou conformações patogênicas. A terapia com anticorpos permite a ativação da micróglia para facilitação do anticorpo e inibição da agregação (Spillere, 2015).

Segundo Alves e colaboradores (2023) os mecanismos de ação dos anticorpos podem ser:

- Anticorpos que reconhecem o epítopo N-terminal nos monômeros, oligômeros e formas agregadas;
- Anticorpos que reconhecem o epítopo central de A β , apenas ligam-se aos monômeros porque nos oligômeros e agregados o epítopo não está “visível”;
- Anticorpos policlonais que reconhecem vários epítomos em todas as formas de A β (Santos, 2016).

Após vários estudos com ratos utilizando anticorpos com bom desempenho, várias moléculas foram desenvolvidas. Entre elas o Bapineuzumab, o primeiro anticorpo monoclonal humanizado. Apesar de ter se ligado às placas e aos depósitos A β , não comprovou eficácia e benefícios clínicos suficientes, além de reações adversas (Pereira, 2013).

Outros anticorpos foram desenvolvidos como tentativa de controlar a evolução dos sinais e sintomas, além de obter regressão cognitiva na DA. O Solanezumab da Lilly (Spillere, 2015), o Gantenerumab da Hoffmann-La Roche, é o único anticorpo monoclonal humano que reconhece dois epítomos da A β e ligam-se às formas fibrilares e placas amiloides cerebrais, induzindo a fagocitose pela microglia, causando a diminuição de A β no cérebro (Santos, 2016), o Crenezumab da Genentech é um anticorpo monoclonal humanizado que passou por modificações e transporta o isotipo IgG4, o que lhe confere baixa afinidade com leucócitos e portanto, baixa possibilidade de ativar a resposta imune inflamatória, e previne a agregação e possibilita a desagregação dos emaranhados, apresentando resultados satisfatórios até o momento; o Gammagard da Internacional Baxter, é um anticorpo policlonal provenientes de doadores saudáveis e têm demonstrado diminuição dos níveis de A β no soro, contudo, ausência de benefícios satisfatórios (Sant’ana *et al.*, 2018), o Aducanumab (BIIB037), demonstrou em ensaios clínicos, diminuição das placas A β nos pacientes com início de DA, enquanto no grupo placebo elas se mantiveram estáveis. Entretanto, houve manifestação de reações adversas, o Octagam da Octafarma utiliza a mesma linha de pesquisa de imunoglobulinas intravenosas com níveis de segurança aceitáveis e continuidade nos estudos para melhores conclusões (Alves, *et al.* 2023). Os resultados do ensaio clínico randomizado que incluiu 1736 pacientes com DA sintomática precoce e patologia amiloide *tau*, feita por Sim (2023) e colaboradores, mostrou que após 76 semanas de tratamento com donanemab, retardou significativo a progressão clínica.

7.4 INIBIDORES E MODULADORES DAS ENZIMAS SECRETASES

A hipótese amiloide é sustentada pela clivagem sequencial da APP pela β -secretase e pela γ -secretase (Hampel, *et al.* 2021). Consequentemente, a inibição dessas enzimas tem sido considerado um importante objeto de estudo. A γ -secretase não é específica para a clivagem da APP, atuando em outras proteínas transmembrana, o que descarta a sua utilização como alvo apropriado para o tratamento. Dois inibidores de secretases encontram-se em fase de estudos. O Elenbecestat [E2609] que se encontra na fase 2 e o Umibecestat [CNP520] na fase 3, sendo que esse último está sendo estudado em indivíduos assintomáticos que apresentam predisposição genética devido a heterozigose ou homozigose para APOE4, com amiloide elevado detectado pelo líquido cefalorraquidiano (Yiannopoulou, 2020). A via não amiloide é promovida pela clivagem da APP pela α -secretase e, consequentemente, a sua ativação também é um importante alvo terapêutico. Acredita-se que essa enzima é promovida pela via da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K)/Akt que pode ser sinalizada pelo receptor do GABA. O etazolato [EHT0202] atua como um modulador seletivo dos receptores de GABA, entretanto, os estudos de fase 3 não progrediram (Yiannopoulou, 2020).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O crescimento da expectativa de vida da população tem favorecido a prevalência de algumas demências neurodegenerativas e amiloidogênicas como a DA. Diferentes teorias para explicar essa patologia foram levantadas, como a hipótese colinérgica, amiloidogênica, metálica e diabetes tipo 3 (De Falco *et al.*, 2015). A hipótese mais estudada é a da cascata amiloide, onde deficiências nos sistemas de proteostase envolvendo o processamento da proteína APP localizada na membrana dos neurônios levaria a geração de um fragmento de 42 aminoácidos ($A\beta_{42}$) que adquire uma configuração secundária em folha β -pregueada que acabam formando grandes agregados proteicos. Além disso, a hiperfosforilação do componente *tau* dos microtúbulos favorece a formação de novelos entrelaçados intracelular, ativando processos inflamatórios e produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, que culminam com a morte neuronal e atrofia cerebral. Os sintomas iniciais envolvem perda de memória e alterações no comportamento e nos estágios finais observa-se um declínio cognitivo acentuado que interfere na maioria das atividades diárias. O tratamento com inibidores de acetilcolinesterase e com antagonistas de ácido N-metil-D-aspartico (memantina) trazem alívio aos sintomas, mas não atrasam o progresso da doença (Luo, Li, 2022). O tratamento por vacinas contra o peptídeo $A\beta$ ainda não tem demonstrado resultados eficazes, entretanto a terapia por anticorpos monoclonais parece ter resultados mais consistentes. Esses agentes interferem na progressão das etapas patogênicas responsáveis pelos sintomas clínicos, incluindo a deposição de placas amiloides e emaranhado neurofibrilares. Agentes moduladores das enzimas secretases que controlam as vias amiloides e não amiloides têm sido estudados. Outras terapias incluem agentes neuroprotetores,



antiinflamatórios promotores de fatores de crescimento, agentes metabólicos eficazes e utilização de células tronco (Yiannopoulou, Papageorgiou, 2020).

REFERÊNCIAS

- Alves, D. E., Damião, B., Simioni, P. U. (2023) Doença de Alzheimer: uma atualização sobre tratamentos e perspectivas. *Cadernos Acadêmicos*. n. 9, v.1, p.87-100. 2023. In <https://portaldeperiodicos.animaeducacao.com.br/index.php/CA/article/view/18855Access> 18/07/2024.
- Alzheimer's and Related Dementias Education and Referral Center. Alzheimer's Disease. NIH Publication, n. 21-AG-6423, 2021. In: <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-and-dementia/about-adear-center> Access 26/06/ 2024.
- Ashrarfian, H.; Zadeh, E. H.; Khan, R. H. (2021). Review on Alzheimer's disease: Inhibition of amyloid beta and tau tangle formation. *International Journal of Biological Macromolecules*, 167, 382–394. <<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.11.192>>
- Asuni, A. A., Boutajangout, A., Quartermain, D., Sigurdsson, E. M. (2007). J. Neurosci. Immunotherapy targeting pathological tau conformers in a tangle mouse model reduces brain pathology with associated functional improvements. *J Neurosci.*, 27(34): 9115-29. < DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2361-07.2007>.
- Bellenguez, C., Küçükali, F., Jansen, I.E. *et al.* (2022). New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias. *Nature Genetics*, 54, 412–436. <<https://doi.org/10.1038/s41588-022-01024-z>>
- Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. (2006). Alzheimer's disease. *Lancet*, 368(9533), 387-403. <DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69113-7>.
- Brasil, 2024. Saúde de A a Z. Alzheimer. In: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/alzheimer>>. Access 17/07/ 2024.
- Caixeta, L. Doenças de Alzheimer. Porto Alegre, editora Artmed: Grupo A, 2012. *E-book*.
- Camara, A. B. (2019). Receptores neurais e a doença de Alzheimer: uma revisão sistemática da literatura sobre as famílias de receptores mais associadas à doença, suas funções e áreas de expressão. *J. Bras. Psiquiatr.*, 68(3), 161-76. In: <<https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/XCn9FKP5q6LPg4NNgW3qsJy/?format=pdf&lang=pt>>. Access 26/04/2024.
- Covizzi, I. V. B., Scalon, T., Villas Boas, J. R., Oliveira, I. C., Santos, T. A. Lima, A. R. de A., Covizzi, U. D. S. (2023). The incorrect folding of proteins and their involvement with pathological processes. Seven Editora, [S. l.]. <DOI:<<https://doi.org/10.56238/innovhealthknow-033>>>.
- Cozachenco, D. Ribeiro, F. C. Ferreira, S.T. (2023) Defective proteostasis in Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews*, 85, 101862. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101862>
- Dawkins, E., Small, D. H. (2024). Insights into the physiological function of the β -amyloid precursor protein: beyond Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* 129, 756-76.: <<https://doi.org/10.1111/jnc.12675>>.
- De Falco, A., Cukierman, D. S., Hauser-Davis, R. A., Rey, N. A. (2015). Alzheimer's disease etiological hypotheses and treatment perspectives. *Química Nova*. <DOI: <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20150152>>

- Delpont, A., Hewer, R. (2022). The amyloid precursor protein: a converging point in Alzheimer's disease. *Mol. Neurobiol.* 59, 4501–4516. <<https://doi.org/10.1007/s12035-022-02863-x>>
- Fortea, J., Pegueroles, J., Alcolea, D. *et al.* (2024). *APOE4* homozygosity represents a distinct genetic form of Alzheimer's disease. *Nat. Med.* 30, 1284–1291. <<https://doi.org/10.1038/s41591-024-02931-w>>
- Fridman, C., Gregório, S. P., Dias Neto, S. P. E., Ojopi, E. P. B. (2024). Alterações genéticas na doença de Alzheimer. *Archives of Clinical Psychiatry*, 31(1), 19–25. in: <<https://www.scielo.br/j/rpc/a/rPRVRPvHV6d7gJ3z4SNP7YL/>>. Access 18/07/2024.
- Greenberg, D. A., Aminoff, M J., Simon, R. P. (2014). *Neurologia clínica*. Porto Alegre, ed. Artmed:Grupo A. *E-book*. ISBN 9788580553550.
- Guo T, Noble W, Hanger DP. (2017). Roles of tau protein in health and disease. *Acta Neuropathol.* 133(5), 665-704. <[doi: 10.1007/s00401-017-1707-9](https://doi.org/10.1007/s00401-017-1707-9)>
- Hampel, H., Hardy, J., Blennow, K. *et al.* (2021). The Amyloid- β Pathway in Alzheimer's Disease. *Mol. Psychiatry*, 26, 5481–5503. <<https://doi.org/10.1038/s41380-021-01249-0>>
- Hoogmartens, J., Cacace, R., Broeckhoven, C. V. (2021). Insight into the genetic etiology of Alzheimer's disease: A comprehensive review of the role of rare variants. *Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 1-14. <<https://doi.org/10.1002/dad2.12155>>.
- Kempuraj D, Thangavel R, Selvakumar GP, Zaheer S, Ahmed ME, Raikwar SP, Zahoor H, Saeed D, Natteru PA, Iyer S, Zaheer A. Brain and Peripheral Atypical Inflammatory Mediators Potentiate Neuroinflammation and Neurodegeneration. *Front. Cell Neurosci.*, 11, 1-16, 2017. <[doi: 10.3389/fncel.2017.00216](https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00216)>
- Kent, S.A., Spires-Jones, T.L. & Durrant, C.S. (2020). The physiological roles of tau and A β : implications for Alzheimer's disease pathology and therapeutics. *Acta Neuropathol.* 140, 417–447. <<https://doi.org/10.1007/s00401-020-02196-w>>.
- Kumar, A. Neuroinflammation and cognition. (2018). *Frontiers in Aging Neuroscience*,10,413. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6297877/pdf/fnagi-10-00413.pdf>>.
- Leisher, S., Bohorquez, A., Gay, M. *et al.* (2023). Amyloid-Lowering Monoclonal Antibodies for the Treatment of Early Alzheimer's Disease. *CNS Drugs.* 37, 671–677. <<https://doi.org/10.1007/s40263-023-01021-8>>
- Luo, J.E., Li, YM. (2022). Turning the tide on Alzheimer's disease: modulation of γ -secretase. *Cell Biosci.*12(2),2-12. <<https://doi.org/10.1186/s13578-021-00738-7>>.
- Ma, C., Hong, F., Yang, S. (2022). Amyloidosis in Alzheimer's Disease Pathogeny, Etiology and Related Therapeutic Directions. *Molecules*, 27, 1210, 1-12. <[http://doi.org/10.3390/molecules27041210](https://doi.org/10.3390/molecules27041210)>
- Machado, A.P.R., Carvalho, I. O. (2020). Rocha Sobrinho, H. M. Neuroinflamação na doença de Alzheimer. *Revista Brasileira Militar de Ciências*, [S. 1.], 6(14), 30-38. <[DOI:10.36414/rbmc.v6i14.33](https://doi.org/10.36414/rbmc.v6i14.33)> <<https://rbmc.emnuvens.com.br/rbmc/article/view/33>>
- Mattson, M. Ballads of a protein quartet. *Nature*, 422, 385–387, 2003. <<https://doi.org/10.1038/422385a>>

Neuner, S. M., Julia, T. C. W., Goate, A. M. (2020). Genetic architecture of Alzheimer's disease. *Neurobiology of disease*, 143, 104976. <<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.104976>>

O'Brien, R. J.; Wong, P. C. (2011). Amyloid Precursor Protein Processing and Alzheimer's Disease. *Annual Review of Neuroscience*, v34(1), 185–204. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3174086/>>

Oliveira, I. C.; Santos, T. A.; Covizzi, I. V. B., Scalon, T.; Villas Boas, J. R.; Andrade, F. E. C.; Lima A. R. de A.; Vayego, S. A., Covizzi, U. D. S. (2024). α -Synuclein Aggregates and Parkinson's disease. *Seven Editora*, [S. l.], 703–719. <DOI:<https://doi.org/10.56238/sevened2024.001-055>>.

Pajak, B., Kania, E. Orzechowski, A. Killing Me (2016). Softly: Connotations to Unfolded Protein Response and Oxidative Stress in Alzheimer's Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Hindawi Publishing Corporation, 1-17. <<https://doi.org/10.1155/2016/1805304>>.

Pereira, P. M. C. M. (2013). Doença de Alzheimer: Perspetivas de tratamento. 63 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Médicas, Universidade da Beira Interior, Covilhã. In: <http://hdl.handle.net/10400.6/1484>.

Parrocha, C. M. T. Nowick, J. S. (2023). Current peptide vaccine and immunotherapy approaches against Alzheimer's disease. *Peptide Science*, 115(1), e24289. <<https://doi.org/10.1002/pep2.24289>>.

Rahman, M.M., Lendel, C. (2021). Extracellular protein components of amyloid plaques and their roles in Alzheimer's disease pathology. *Mol. Neurodegeneration*, 16(59). <<https://doi.org/10.1186/s13024-021-00465-0>>

Rawat P, Sehar U, Bisht J, Selman A, Culberson J, Reddy PH. (2022). Phosphorylated Tau in Alzheimer's Disease and Other Tauopathies. *International Journal of Molecular Sciences*. 23(21), 12841. <<https://doi.org/10.3390/ijms232112841>>

Resende, A. C., Brand, C. (2022). Os impactos da neuroinflamação na doença de Alzheimer. *Clin. Biomed. Res.*, 42(4), 397-402. In <<https://seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/120200/88089>>. Access 26/04/2024.

Ring, J. *et al.* (2022). The HSP40 chaperone Ydj1 drives amyloid beta 42 toxicity. *EMBO Molecular Medicine*, 14(5). <<https://doi.org/10.15252/emmm.202113952>>

Roda, A.R., Serra-Mir, G., Montoliu-Gaya, L, Tiessler L, Villegas S. Amyloid-beta peptide and tau protein crosstalk in Alzheimer's disease. *Neural Regen Res*. 2022 Aug;17(8):1666-1674. <<https://doi.org/10.4103/1673-5374.332127>>

Saito, T., Chiku, T., Oka, M., Wada-Kakuda, S., Nobuhara, M., Oba, T., Shinno, K., Abe, S., Asada, A., Sumioka, A., Takashima, A., Miyasaka, T., Ando, K. (2021). Disulfide bond formation in microtubule-associated tau protein promotes tau accumulation and toxicity *in vivo*, *Human Molecular Genetics*, 30(21), 1955–1967. <<https://doi.org/10.1093/hmg/ddab162>>

Sant'ana, N. J. *et al.* (2018). Terapia anti-amiloide: uma nova estratégia para tratamento da doença de Alzheimer. *Rev. Soc. Bras. Clin. Med.*, São Paulo, v. 16(2), 127-131. 2018. In : <http://www.sbcm.org.br/ojs3/index.php/rsbcm/article/view/347/315>



Santos, J. M. S. C. (2016) Imunomodulação no tratamento na doença de Alzheimer. 35 f. 2016. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade de Coimbra, Coimbra. In: https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/48455/1/M_Joana%20Santos.pdf Access 17/07/2024.

Savonenko, A. V., Wong, P.C. Li, T. (2023). Alzheimer diseases, In: ZIGMOND, J. M., WILEY, C. A., CHESSELE, M-F. (Eds). *Neurobiology of Brain Disorders (Second Edition)*, 313-336. <<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85654-6.00022-8>>.

Schilling, L.P. *et al.* (2022). Diagnóstico da doença de Alzheimer: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Dement. Neuropsychol.*, 16(3), 25-39. <<https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2022-S102PT>>

Sehar U, Rawat P, Reddy AP, Kopel J, Reddy PH. (2022). Amyloid Beta in Aging and Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences.* 23(21), 12924. <<https://doi.org/10.3390/ijms232112924>>

Sereniki, A, Vital, Frazão, M. A. B. (2008). A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Rev. Psiquiatr.*, 30(1). In: <<https://www.scielo.br/j/rprs/a/LNQzKPVKxLSsjbTnBCps4XM/?format=pdf&lang=pt>> Access 26/04/2024.

Silva, G. R. M. *et al.* (2020). Nursing: a study of the physiopathology of Alzheimer's and its alternative treatments with stem cells and cannabis. *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 9, n. 11, p. e39891110094. DOI: 10.33448/rsd-v9i11.10094. In: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/10094>. Access 17/07/2024.

Silva Neto, M. (2014) Doença de Alzheimer Imunoterapia contra Amiloide Beta. 52 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2014. In: <http://hdl.handle.net/10400.6/5023>. Access 17/07/2024.

Sims J.R., Zimmer J.A., Evans C.D., *et al.* (2023) Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023;330(6):512–527. doi:10.1001/jama.2023.13239

Sousa, B. M. Abordagem Terapêutica na Doença de Alzheimer. (2017). 62 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade de Algarve, Faro, 2017. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.1/10408>. Access 17/07/2024.

Souza, E.S., Santos, A.M.S., Silva, A.J.D. (2021). Doença de Alzheimer: Abordagem sobre a fisiopatologia. *Ver. Epis Transversalis*, 12(2), 356-381. In: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/49903/AndrezaJB_silva_et_al_IOC_2021.pdf?sequence=2&isAllowed=y>. Access 08/02/2024.

Spillere, L. (2015). Doença de Alzheimer: fisiopatologia e novas abordagens terapêuticas. 47 f. Monografia (Especialização) - Curso de Especialização de Farmacologia, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, 2015. In: <http://repositorio.unesc.net/handle/1/3606>. Access 17/07/2024.

Thoe, E. S., Fauzi, A., Tang, Y. Q., Chamyuang, S., Chia, A. Y. Y. (2021). A review on advances of treatment modalities for Alzheimer's disease, *Life Sciences*, 276, 119129. <<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119129>>



Tuppo, E.H.A.B., Arias, A.S., Hugo, R. The role of inflammation in Alzheimer's disease. *Int J Biochem Cell Biol*, 37(2), 289-305. 2005. In <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1357272504002699>>. access 14/04/2024.

Vaz, M., Silvestre. S. (2020). Alzheimer's disease: Recent treatment strategies, *European Journal of Pharmacology*, 887, 173554. <<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173554>>

Ventura-Antunes L, Nackenoff A, Romero-Fernandez W, Bosworth AM, Prusky A, Wang E, Carvajal-Tapia C, Shostak A, Harmsen H, Mobley B, Maldonado J, Solopova E, Caleb Snider J, David Merryman W, Lippmann ES, Schrag M. (2024). Arteriolar degeneration and stiffness in cerebral amyloid angiopathy are linked to β -amyloid deposition and lysyl oxidase. *bioRxiv* [Preprint]. <doi: 10.1101/2024.03.08.583563>

Wang, Y. *et al.* (2020). Modulation of neuroinflammation by cysteinyl leukotriene 1 and 2 receptors: implications for cerebral ischemia and neurodegenerative diseases. *Neurobiology of aging*, 87, 1-10. In <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0197458019304415?via%3Dihub>>. Access 26/04/2024.

Wegmann, S., Biernat, J., Mandelkow, E. (2021). A current view on Tau protein phosphorylation in Alzheimer's disease, *Current Opinion in Neurobiology*, 69, 131-138. <<https://doi.org/10.1016/j.conb.2021.03.003>>

Yiannopoulou KG, Papageorgiou SG. (2020). Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update. *Journal of Central Nervous System Disease*, 12, 1-12. <doi:10.1177/1179573520907397>.

Zhang, Y., Chen, H., Li, R. *et al.* (2023). Amyloid β -based therapy for Alzheimer's disease: challenges, successes and future. *Sig Transduct Target Ther* 8, 248 <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01484-7>