

RESUMO EXPANDIDO
XXVI Congresso de Iniciação Científica

ETIOLOGIA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA SOBRE O ACÚMULO DO PEPTÍDEO BETA-AMILÓIDE

Vitória Lorrani dos Santos¹

Larine de Moraes Nunes²

Marcia Aparecida Silva Bissaco³

1. Discente do curso de Biomedicina e-mail: vitorialorrani.santos@gmail.com
2. Discente do curso de Biomedicina e-mail: larine.moraes.nunes@gmail.com
3. Docente e Pesquisadora na Universidade de Mogi das Cruzes; e-mail: marciab@umc.br

Área de Conhecimento: Engenharia biomédica

Palavras-Chave: Doença de Alzheimer; Peptídeo beta-amilóide; Proteína precursora amilóide.

Como citar:

dos Santos VL, Nunes L de M, Bissaco MAS. Etiologia de Alzheimer: uma revisão integrativa sobre o acúmulo do peptídeo beta-amilóide . Revista Científica UMC [Internet]. 27 de outubro de 2023;8(2):e080200072.

Disponível em: <https://revista.umc.br/index.php/revistaumc/article/view/1926>

Fluxo de revisão: o presente resumo expandido foi revisado por pares pela comissão do evento.

Recebido em: 11/09/2023

Aprovado em: 26/10/2023

ID publicação: e080200072

DOI:

Licença CC BY 4.0 DEED

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer foi descrita minuciosamente pela primeira vez pelo neuropatologista Alois Alzheimer em 1907. Alzheimer analisou e publicou um caso de demência, sobre sua paciente Auguste Deter, uma mulher de 51 anos que demonstrava um severo quadro de perda de memória, desorientação e distúrbio de linguagem. Alois investigou o cérebro de Auguste após sua morte, então vinculou a doença a alterações anatomopatológicas como o acúmulo de placas amiloides (CAIXETA, 2012).

Descrita nos anos 90, a “hipótese cascata amiloide” determinou após estudos “in vitro” que o acúmulo do peptídeo A β pode ser considerado o principal sinal patogênico presente na DA (DE PAULA, GUIMARÃES, DINIZ, FORLENZA, 2009). A avaliação do número de placas de B-amiloide de pacientes diagnosticados com a doença, comparada com a enumeração de pessoas que manifestam um envelhecimento saudável, é superior (BUDSON, 2017). Além de acarretar morte neural e induzir o processo de neuroinflamação, as placas senis também estimulam o desequilíbrio homeostático cerebral (DE PAULA, GUIMARÃES, DINIZ, FORLENZA, 2009).

OBJETIVO

Visando compreender com mais afinco essa enfermidade, sobretudo sua origem, essa revisão da literatura retrata de modo discriminado uma das hipóteses etiológicas da Doença de Alzheimer, o acúmulo de peptídeo beta-amiloide. Será enviado futuramente um diagnóstico preliminar mais conciso, ágil e antecipado, ademais de uma abordagem terapêutica mais bem administrada.

METODOLOGIA

Esse projeto apresenta uma revisão bibliográfica integrativa, aplicada, qualitativa e exploratória de estudos publicados acerca da Doença de Alzheimer, em particular as pesquisas referentes à hipótese amiloide, uma possível origem histopatológica da enfermidade.

Foram utilizados diversos bancos de dados, como a SciELO (Scientific Electronic Library Online), PUBMED (National Library of Medicine), Google Academic, Biblioteca Virtual em Saúde, LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), além do acervo físico da biblioteca da Universidade de Mogi das Cruzes. Para obtenção de obras da literatura que abordem o tema delineado, foram considerados os seguintes

descritores: “Doença de Alzheimer”, “Peptídeos beta- Amiloides”, “Hipótese Amiloide” e “Placas amiloides”, e os termos anteriormente citados no idioma inglês E ESPANHOL.

Como critérios de exclusão foram levantados: artigos sem resumo, distantes do tema abordado nesse projeto ou que retratem a Doença de Alzheimer de forma mais abrangente, não destacando a etiologia da doença, ou da hipótese amiloide. Os critérios de inclusão que foram adotados: pesquisas, livros e artigos indexados na base de dados dos bancos online citados anteriormente, publicados a partir dos anos 2000, ademais de serem pertinentes aos descritores.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pesquisa realizada em banco de dados virtuais por artigos resultou em 122 artigos, sendo 26 artigos eliminados, pois estavam duplicados. Após a leitura do resumo, das palavras-chave e/ou o texto na íntegra, foram excluídos 32, permaneceram 64 obras que eram potencialmente elegíveis para o uso, entretanto 12 não apresentaram disponibilidade para acesso, sendo também eliminadas. Restaram 50 artigos que foram relidos, dos quais 15 foram compreendidos nesse estudo. Outros 10 artigos adicionais foram incluídos na revisão, os mesmos foram identificados por meio das referências de outras obras, totalizando 25 artigos utilizados.

PROTEÍNA PRECURSORA AMILOIDE (PPA) E FORMAÇÃO DO PEPTÍDEO BETA-AMILOIDE

Elucidada na década de 90 e vista como principal prognóstico da patologia da DA, a “hipótese cascata amiloide” é baseada na fragmentação da proteína PPA e na conseguinte formação dos peptídeos causadores de aglomerados tóxicos (SANTOS, FRAGA, MAGALHÃES, SOUZA, GOMES, 2017).

Considerada um receptor de superfície, fundamental no desenvolvimento dos neurônios, na diferenciação de células nervosas e outros mecanismos fisiológicos, a proteína precursora amiloide está localizada nas membranas neurais e se liga diretamente à formação dos peptídeos β A (RIBEIRO, DOS SANTOS, DE SOUZA, 2021).

A degradação da PPA ocorre por meio de três secretases, responsáveis por definir as duas vias possíveis para a clivagem dessa proteína, que ao fim podem ou não gerar o peptídeo β A. Classificada como via saudável, a via não amiloidogênica acontece pela ação de quebra da

enzima α -secretase, resultando em um fragmento nomeado de C83, que permanece ligado à membrana neural e que mais tarde irá sofrer mais uma clivagem pela γ -secretase, e uma proteína PPA solúvel portadora de efeitos protetores aos neurônios (BERNHARDI M., 2005). Tal via é nomeada como não amiloidogênica, pois o efeito da α -secretase evita o acúmulo e a formação das placas senis, já que o peptídeo β A não é gerado (CASTRO-ÁLVAREZ, CARDONA-GÓMEZ, 2014).

Sendo a segunda via de clivagem da proteína PPA, a via amiloidogênica é a criadora da proteína β A e ocorre de modo alternativo, tendo como enzimas que participam do processo a β -secretase e γ -secretase. A quebra se inicia com a enzima β -secretase, liberando um segmento N-terminal menor e outro segmento C-terminal, que sofrem mais uma fragmentação pela proteína γ -secretase, responsável pela formação do peptídeo β A (DE PAULA, GUIMARÃES, DINIZ, FORLENZA, 2009). Após a formação da proteína β A, uma reestruturação acontece, caracterizando copiosas morfologias para o peptídeo criado (CAVALCANTI, ENGELHARDT, 2012).

PEPTÍDEO BETA-AMILÓIDE

Detectado em cérebros saudáveis e pacientes diagnosticados com DA, o peptídeo β A é a resultância central da ação proteolítica da PPA. Conta com diversas isoformas, sendo singularizadas através quantidade de depósitos de aminoácidos na região C-terminal da β A. A isoforma β A40 é caracterizada por obter 40 aminoácidos e ser a mais abundante em pacientes com DA, entretanto a β A42 é a mais insolúvel e possui a capacidade de formação mais ágil (BARRERA-OCAMPO, LOPERA, 2016). As espécies de β A são liberadas em forma de monômeros, que paulatinamente vão constituir agregados diméricos, triméricos, oligoméricos, assim como protofibrilas e fibrilas, através de seus acúmulos irão acarretar placas amiloides difusas que por sua vez promoverão placas maduras (DE PAULA, GUIMARÃES, DINIZ, FORLENZA, 2009).

A observação de cérebros humanos cadavéricos demonstrou um progressivo e típico aglomerado de placas amiloides, além do surgimento de emaranhados de neurofibrilas. A manifestação do avanço no número de placas β A, é análoga às regiões cerebrais acometidas, ademais da expressão da evolução anatomicamente e funcionalmente. As primeiras porções a serem acometidas pelas placas são as camadas II-V do isocórtex, em seguida o córtex entorrinal, hipocampo, amígdala e córtex insular, após dissemina-se para núcleos subcorticais (BARRERA-OCAMPO, FRANCISCO LOPERA, 2016).

As placas de beta-amiloide depositam em diferentes padrões sequenciais: placas neuríticas difusas, maduras e senis (oligômeros característicos de fase mais avançada da DA). O acúmulo de peptídeos β A, em consequência da multiplicação da produção ou o decréscimo, provoca uma cascata de acontecimentos neurotóxicos, como disfunção mitocondrial, ampliação do estresse oxidativo, reação neuroinflamatória irregular e aumento da neurotoxicidade (DE PAULA, GUIMARÃES, DINIZ, FORLENZA, 2009). A β A em uma conjuntura regular, é degradada pela neprilina ou EDI (enzima degradadora de insulina), por meio de efluxos e influxos e por fim, sofre o processo de fagocitose pela micróglia (SANTOS, FRAGA, MAGALHÃES, SOUZA, GOMES, 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A hipótese da cascata amilóide, apresenta grandes evidências de ser um alvo etiológico preciso. Através de observações foi possível descrever o processo de acúmulo do peptídeo beta-amilóide em sua forma BA42, por meio da clivagem incorreta de PPA. As mudanças morfológicas sucedidas pela agregação de beta amilóide são de grande notoriedade, pois indicam os primeiros sinais da DA, a redução neuronal e a diminuição da dimensão do hipocampo. Os estudos analisados nessa revisão evidenciaram uma correlação entre a etiologia da doença de Alzheimer e o acúmulo de peptídeo beta amiloide, alcançando desse modo o intuito inicial de melhor compreender como, principalmente, o início dessa doença acontece e quais mecanismos ela envolve em seu desenvolvimento. Provou-se ser imperativa e de exímia importância a continuidade da investigação para obtenção do entendimento mais aprofundado sobre a patologia, principalmente sua origem, causa e manifestações mais iniciais, para que o diagnóstico antecipado auxilie no acompanhamento e tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARRERA-OCAMPO A.; LOPERA F. Amyloid-beta immunotherapy: the hope for Alzheimer disease? *Colomb Med*, Cali, v. 47, n. 4, p. 203-212. out-dez. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.25100/cm.v47i4.2640>. Acesso em 29 setembro 2022.

BERNHARDI, R. Mecanismos neurobiológicos de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Chil Neuro-Psiquiat*, Santiago, v. 43, n. 2, p. 123-132. jun. 2005. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4067/S071792272005000200005>. Acesso em 13 outubro 2022.

BUDSON, Andrew E. *Perda da Memória, Doença de Alzheimer e Demência*. Grupo GEN, 2017. E-book. ISBN 9788595152106. Disponível em:

<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595152106/>. Acesso em: 8 mai. 2022.

CAIXETA, Leonardo. Doenças de Alzheimer. Grupo A, 2012. E-book. ISBN 9788536327020. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788536327020/>. Acesso em: 12 maio 2022.

CASTRO-ÁLVAREZ, J. F.; CARDONA-GÓMEZ, G. P. Nuevas aproximaciones para la comprensión de la enfermedad de Alzheimer. *Medicina & Laboratorio*, v. 20, p. 337-355, jul. 2014. Disponível em: <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/182>. Acesso em 13 dezembro 2022.

CAVALCANTI, J. L. S.; ENGELHARDT, E. Aspectos da fisiopatologia da doença de Alzheimer esporádica. *Rev. Bras. Neurol*, v. 48, n. 4, p. 21-29, out.-dez. 2012. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0101-8469/2012/v48n4/a3349.pdf>. Acesso em 15 novembro 2022.

DE PAULA, V. DE J. R.; GUIMARÃES, F. M.; DINIZ, B.S.; FORLENZA, O. V. Neurobiological pathways to Alzheimer's disease: Amyloid-beta, TAU protein or both?. *Dementia & Neuropsychologia*, v. 3, n.3, p.188-194, set. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1980-57642009DN30300003>. Acesso em 20 outubro 2022.

RIBEIRO, H. F.; DOS SANTOS, J. S. F.; DE SOUZA, J. N. Doença de Alzheimer de início precoce (DAIP): características neuropatológicas e variantes genéticas associadas. *Rev Neuropsiquiatr*, Lima, v. 84, n. 2, p. 113-127, abr. 2021. Disponível em: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-85972021000200113&lng=es&nrm=iso. Acesso em 22 setembro 2022.

ROCHA, T. T.; DAYRELL FRANÇA, F. Alterações do Sistema Imunológico na Doença de Alzheimer: uma revisão integrativa: Immune System Disorders in Alzheimer's Disease: an integrative review. *Health and Biosciences*, v. 3, n. 2, p. 5-17, 2022. Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences>. Acesso em: 21 mar. 2023.

SANTOS, A.; FRAGA, V.; MAGALHÃES, C.; SOUZA, L.; Gomes, K. Doença de alzheimer e diabetes mellitus tipo 2: qual a relação? *Revista Brasileira de Neurologia*, v. 53, n. 4, p. 17-26, out-dez. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.46979/rbn.v53i4.1463>. Acesso em 30 dezembro 2022.