

FUNDAÇÃO EDUCACIONAL DE FERNANDÓPOLIS – FEF
FACULDADES INTEGRADAS DE FERNANDÓPOLIS - FIFE

PIP

STHER PINTO CANGUEIRO

DISTÚRBIOS BIOQUÍMICOS NEUROLÓGICOS NA DOENÇA DO ALZHEIMER

FERNANDÓPOLIS - SP

2018

STHER PINTO CANGUEIRO

DISTÚRBIOS BIOQUÍMICOS NEUROLÓGICOS NA DOENÇA DO ALZHEIMER

Trabalho de artigo científico para apresentação em semana de iniciação científica sob coordenação do PIP como exigência obrigatória para aprovação no Curso de Biomedicina da Fundação Educacional de Fernandópolis - FEF, sob a orientação do Prof. Me. Giovanni Carlos de Oliveira.

FERNANDÓPOLIS - SP

2018

STHER PINTO CANGUEIRO

DISTÚRBIOS BIOQUÍMICOS NEUROLÓGICOS NA DOENÇA DO ALZHEIMER

Trabalho de artigo científico para apresentação em semana da iniciação científica sob a coordenação do PIP requisitado como exigência obrigatória para aprovação no Curso de Biomedicina na Fundação Educacional de Fernandópolis - FEF, sob a orientação do Prof. Me. Giovanni Carlos de Oliveira.

Data de Aprovação: 08/11/2018

Giovanni Carlos de Oliveira, Mestre em Ciências Farmacêuticas. - Fundação Educacional de Fernandópolis - FEF – Orientador.

Jeferson Leandro de Paiva, Mestre. - Fundação Educacional de Fernandópolis - FEF - Membro da Banca Examinadora.

Vania Luiza Ferreira Lucatti Sato, Mestra. - Fundação Educacional de Fernandópolis – FEF - Membro da Banca Examinadora.

DISTÚRBIOS BIOQUÍMICOS NEUROLÓGICOS NA DOENÇA DO ALZHEIMER

¹CANGUEIRO, Sther Pinto; ²OLIVEIRA, Giovanni Carlos.
E-mail: sthercangueiro@gmail.com

RESUMO: A doença do Alzheimer (DA) é uma das demências mais estudadas no mundo. Embora seja um distúrbio de surgimento muito antigo na história da humanidade, ainda causa grande desconforto para a sociedade e familiares dos acometidos. Isso se deve as inúmeras incertezas que cercam a patologia a respeito de alguns fatores ainda não descobertos pela ciência como: o surgimento, as causas específicas, formas de tratamento e retrocesso da doença. Outro fator muito discutido no meio científico são as alterações provocadas pela DA desde a anatomia cerebral, a fisiopatologia provocada no sistema nervoso até a produção e alteração enzimática nas áreas afetadas como, por exemplo, o aumento de algumas proteínas e enzimas: Proteína Tau, Apolipoproteína E e Proteínas beta-amiloide. O presente estudo visou reunir informações de pesquisas recentes e atemporais pesquisadas nas plataformas Reseach Gate, Google Acadêmico e PubMed em um prazo de três meses, a cerca justamente destas alterações bioquímicas como revisão bibliográfica afim de proporcionar um conhecimento morfológico da doença de Alzheimer. Ao final, conclui-se que o conhecimento acerca da fisiopatologia da doença é de extrema importância para acadêmicos e não-acadêmicos a fim de proporcionar um melhor tratamento e cuidados aos enfermos.

Palavras-chave: Alzheimer; Apolipoproteína E; Doença; Proteína Tau.

ABSTRACT: *Alzheimer's disease is one of the most studied dementias in the world. Although it's a disorder of very old emergence in the history of humanity, it still causes great discomfort to society and the families of those affected. This is due to the innumerable uncertainties that surround the pathology regarding some factors not yet discovered by science as: the arisement, the specific causes, ways of treatment and regression of the disease. Another factor that is much discussed in the science is the changes caused by AD from the cerebral anatomy, the pathophysiology provoked in the nervous system to the production and enzymatic alteration in the affected*

¹ Acadêmica do curso de Biomedicina das Faculdades Integradas de Fernandópolis- FIFE.

² Mestre em Ciências Farmacêuticas, docente das Faculdades Integradas de Fernandópolis- FIFE.

areas, for exemple, the big production of Tau's protein, Apolipoprotein E and beta amiloyd protein. The present study aims to gather information from recent and timeless research, search in sites like Reseach Gate, Academic Google and PubMed in three mounths, about these biochemical alterations as a bibliographic review in order to provide a morphological knowledge of Alzheimer's disease. However, it is concluded that de knowing about the physiopathology of the disease is important for everyone to order to provide a better treatment to the unhealthy.

Keywords: Alzheimer; Apolipoprotein E; Disease; Tau Protein.

1 INTRODUÇÃO

Desde os primeiros estudos que embasam o conhecimento sobre a doença do Alzheimer (DA), tem-se discutido suas causas, anomalias e consequências. Apesar de todo o investimento e desenvolvimento das pesquisas desde os primórdios até as mais recentes, ainda se considera como incógnita os motivos que desencadeiam a formação desta enfermidade nos pacientes e principalmente nos idosos (LEIBING, 2005).

Há uma estimativa de que em todo o mundo haja cerca de 18.000.000 de pessoas portadoras de DA e que este número tem sido aumentado ao longo dos anos (CAVALCANTI; ENGELHARDT, 2012).

A doença do Alzheimer pode ser classificada de acordo com várias características como, de acordo com a idade: pré-senil precoce (pacientes com faixa etária inferior aos 65 anos) ou pré-senil tardio (pacientes com faixa etária superior aos 65 anos); de acordo com a hereditariedade: DA familiar, se já houver casos antecedentes na família ou DA esporádica se for o primeiro caso (MENÉNDEZ; PÉREZ; RODRÍGUEZ, 2002).

Com o desenvolvimento das pesquisas, em especial a implantação da biologia molecular, pôde-se estabelecer alguns parâmetros sobre a DA. Esta linha de estudos somado à algumas suspeitas dos cientistas fez com que pudesse chegar ao mapeamento genético do paciente portador e, a partir de então, relacionar o desenvolvimento da patologia com algumas mutações nos cromossomos responsáveis pela produção e manutenção das Proteínas Precursoras de Amilóide (PPA) que desencadeiam todo o desequilíbrio enzimático característico da doença.

Os principais afetados em pacientes de DA familiar precoce são os cromossomos 1, 14 e 21; enquanto os demais, advêm dos cromossomos 12 e 19 na maioria dos casos (MENÉNDEZ; PÉREZ; RODRÍGUEZ, 2002).

2 OBJETIVOS

O objetivo deste estudo de revisão bibliográfica visou proporcionar um maior entendimento a respeito da doença do Alzheimer propriamente dito, de forma fisiológica, anatômica e enzimática; de maneira que possa compreender as alterações bioquímicas do sistema nervoso central (SNC) e suas possíveis consequências além de pressupor algumas causas já estudadas em pesquisas científicas.

3 METODOLOGIA

Para a realização deste estudo, foram utilizadas plataformas de busca de pesquisas científicas como: Pubmed, Scielo, *Research Gate*. Foram utilizadas as palavras-chave para a pesquisa como: Alzheimer, fisiopatologia do Alzheimer, histórico do Alzheimer, Aloysius Alzheimer e β -amilóide, sendo pesquisados no intervalo de tempo do dia 06/03/2018 a 03/06/2018. Não foram utilizados filtros e deu-se prioridade para os artigos mais recentes, em língua portuguesa, que descrevessem a respeito do desenvolvimento enzimático, fisiológico e patológico no organismo dos pacientes.

4 DESENVOLVIMENTO TEÓRICO

4.1 Perfil Histórico

Aloysius Alzheimer nasceu em *Marktbreit*, na Alemanha, em 14 de junho de 1864. Se formou no curso de medicina em 1883 na Universidade Real Friedrich Wilhelm. No ano de 1886, entrou para a Universidade de *Tübingen* para estudar em um curso avançado. Logo após concluir o curso, ingressou no Conselho

de Medicina de Würzburg no ano de 1888. Aos 24 anos, entrou para trabalhar em um hospital psiquiátrico em Frankfurt, considerado um dos melhores da época. No ano de 1901, uma paciente com um caso um pouco inusitado deu entrada no hospital, o que mais tarde seria um dos maiores desafios e descobertas da carreira do jovem médico (LEIBING, 2005).

Os primeiros relatos acerca da Doença do Alzheimer surgiram por volta dos anos de 1906/7, por meio de estudos realizados pelo neuropatologista alemão Alois Alzheimer. Neste mesmo ano, a revista *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-Gerichtliche Medizin*, publicou três páginas a respeito do “estranho adoecimento do córtex” com sintomas em uma mulher de 51 anos, que foi a óbito cinco anos mais tarde. Na biópsia cerebral, o neuropatologista Alzheimer encontrou placas neuríticas (“*miliare herdchen*”) e emaranhados fibrilares típicos, os quais já haviam sido estudados previamente pelos cientistas Redlich (1898) e Bianchi e Fuller em casos isolados. Este foi o caso mais importante acerca do DA, que daria início a uma série de estudos e investigações sobre a doença senil (FROTA et al., 2011).

Foi em 1910, que o pesquisador e amigo de Alzheimer, Kraepelin, lançou o termo “doença de Alzheimer” na oitava edição do seu *Lehrbuch*. Alois Alzheimer morreu em 1915 prematuramente aos 51 anos, coincidentemente, com a mesma idade que sua paciente tinha quando começou a apresentar sintomas da doença que seria estudada por ele. As investigações a respeito da doença cessaram em um âmbito geral após a morte do pesquisador, nada mais foi publicado a respeito (FORLENZA, 2005).

Após um longo tempo de “invisibilidade” da doença e seus acometidos para os pesquisadores, as pesquisas foram retomadas em meados dos anos 60 pelo estudo de Newcastle que redescobriu a patologia e deu origem as pesquisas atuais que, ainda na época e até alguns anos após, foram pouco aprofundadas devido à paradigmas da sociedade da época, ainda sendo caracterizada apenas como a “demência senil” (FROTA et al., 2011).

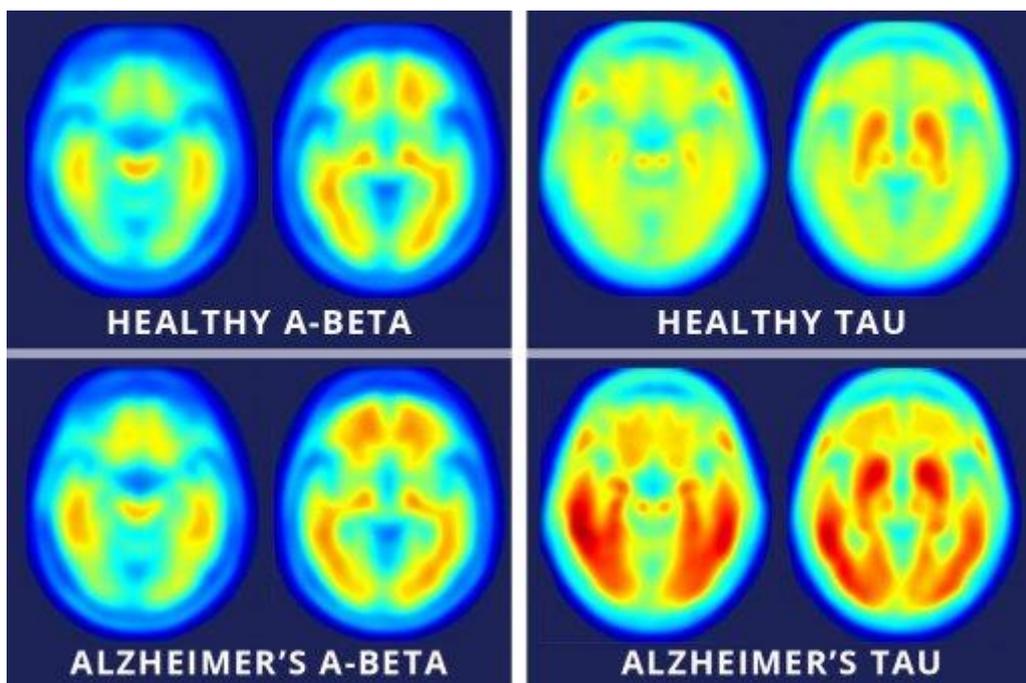
A Doença do Alzheimer é reconhecida como uma patologia neurodegenerativa irreversível e progressiva de causa ainda desconhecida. Esta doença é caracterizada pelas perdas cognitivas e distúrbios de memória sofridos pelos efermos que, na maioria dos casos, são pacientes pertencentes ao grupo da

terceira idade, porém, também já apresenta casos acometidos em adultos na faixa dos 40 anos (SMITH, 1999).

O Alzheimer é a terceira maior causa de mortes no mundo, sendo as doenças cardiovasculares a primeira seguido do câncer. Uma pesquisa realizada pela Federação Espanhola de Associações de Familiares de Enfermos de Alzheimer – AFAF constatou que uma em cada dez pessoas acima de 80 anos deverá ser portadora de DA, 1:100 portadores acima de 70 anos e 1:1000 acima de 60 anos. Atualmente, existe em todo o mundo aproximadamente 17 milhões de pessoas com a DA, que já acomete de 8% a 15% da população com mais de 65 anos (FRIDMAN et al., 2004).

4.2 Fisiopatologia da doença

Devido ao surgimento dos microscópios eletrônicos na década de 60, aprofundou-se mais os estudos à respeito das duas principais características do DA: placas neuríticas com presença de proteínas β -amilóide depositadas na porção extracelular e o emaranhado neurofibrilar com presença de proteínas Tau hiperfosforiladas no citoplasma perinuclear. Embora estes componentes sejam característicos do DA, ainda não pode-se afirmar se estão ligados a origem ou consequência do Alzheimer (FRIDMAN et al., 2004).



Ressonância: Primeiro e segundo quadrante apresentam valores normais das proteínas em um paciente saudável. Terceiro e quarto quadrantes apresentam o

acúmulo destas no paciente com Alzheimer. Imagem: Matthew R. Brier. Disponível em: <<http://www.diariodasaude.com.br/news.php?article=proteina-tau-explica-alzheimer-melhor-beta-amiloide&id=11385>>. Acesso em: 28 abr. 2018.

Segundo Hamdan (2008), o emaranhado é composto por fusos neurofibrilares que, são estruturas na porção intraneural formado por filamentos paralelos de formato helicoidal preenchido por componentes do citoesqueleto neuronal. Estas estruturas são consideradas características fundamentais para que se desenvolva o Alzheimer relacionando a sua quantidade à gravidade da doença. Adjunto a estes fusos, se encontra a proteína Tau que é responsável por polimerizar a tubulina *in vitro* e agregar os microtúbulos *in vivo*. Na patologia, a Tau é fosforilada e acaba se tornando pouco solúvel, o que faz com que ocorra uma disfunção neuronal seguido de morte devido a ruptura do citoesqueleto das células. Ainda não descobriu-se quais causas levam à fosforilação desta proteína porém suspeita-se que o acúmulo da proteína β -amilóide seja um marco inicial devido a produção de cinases que influenciam nesta fosforilação.

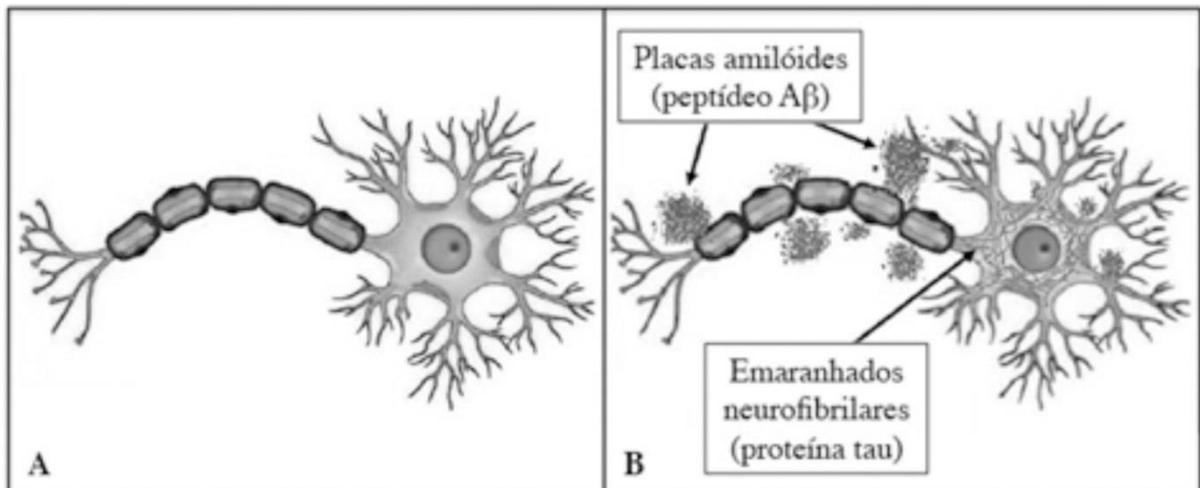


Imagem A: célula nervosa saudável. Imagem B: célula nervosa de um paciente portador da Doença do Alzheimer. Imagem: *Quim. Nova*, Vol. 39, No. 1, 63-80, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5935/0100-4042.20150152>> . Acesso em: 28 de abr. 2018.

4.2.1 Proteína β -amilóide

A proteína β -amilóide advém da Proteína Precursora de Amilóide (PPA) que é uma proteína transmembranar grande que auxilia no crescimento dos neurônios e na regulação de diversas atividades que mantêm o estado “ótimo” das células neuronais agindo desde a adesão entre neurônios e células a matriz cerebral,

regulação da atividade de proteínas até garantir a sobrevivência da célula (ALMEIDA et al., 1997).

Sabe-se que, além das características do meio, a Doença de Alzheimer também sofre grande influência dos fatores genéticos de pré-disposição à patologia. Estudos apontam que estas mutações genéticas ocorrem na porção que codifica a proteína pré-cursora da β -amilóide (APP: β -amyloid precursor protein - 21q21.3), presenilina 1 (PSEN1: presenilin 1 - 14q24.3) e presenilina 2 (PSEN2: presenilin 2 - 1q31- q42), daí vem a ligação das placas neuríticas com o código genético. Entretanto, essas alterações resultam em apenas 40% dos casos de manifestação precoce, sendo as manifestações tardias advindas de inúmeros tipos de genes diferentes que impossibilitam a determinação de um fator em comum entre os pacientes acometidos pela doença (OJOPI; BERTONCINI; DIAS NETO, 2004).

4.2.2 Apolipoproteína E

Outra característica muito discutida do Alzheimer é o polimorfismo do gene da Apolipoproteína E que está mapeado no braço longo do cromossomo 19 (19q13.2) e tem a função sistêmica de codificar uma glicoproteína que age catabolizando moléculas compostas por triglicerídeos. É uma das principais proteínas que pode-se encontrar no plasma humano (inserida nas moléculas lipídicas VLDL e HDL) e no cérebro. A presença desta apolipoproteína no perfil lipêmico sugere que o colesterol e suas frações possam ter uma relação direta com o desenvolvimento da doença (OJOPI; BERTONCINI; DIAS NETO, 2004).

Segundo Almeida et al., (1997):

A ApoE é uma proteína associada a lipoproteínas plasmáticas que modula o metabolismo e excreção de colesterol e outras lipoproteínas de baixa densidade (LDL). Ela tem papel fundamental no processo de mobilização e redistribuição de colesterol para a regeneração do sistema nervoso central e periférico e para o metabolismo lipídico normal do cérebro.

A maior porção da ApoE é sintetizada pelo fígado, entretanto, esta pode ser produzida também pela maioria dos tecidos, inclusive no cérebro através dos astrócitos e micróglia. Esta apolipoproteína é natural do organismo humano e, quando em baixos níveis, causam aumento de colesterol e triglicérides pois os

receptores de membrana dos quilomícrons e VLDL não conseguem reconhecer as moléculas lipídicas logo não há a metabolização no fígado, resultando em excesso de gordura circulante que pode se agravar em doenças mais severas como estenoses, infartos e até morte. Alguns estudos apontam que a ApoE4, subtipo da apolipoproteína, está presente nas placas amilóides do cérebro e que é responsável pela fibrilogênese e a β – amilóide (SERENIKI; VITAL, 2008).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considera-se com este estudo que o bom entendimento dos fatores enzimáticos e as suas formas de atuação no sistema nervoso central e nas células nervosas são de grande valia para poder conceituar e compreender os acontecimentos e prejuízos da doença do Alzheimer no cérebro dos enfermos. Desde o conhecimento histórico e estudos primordiais da doença pelo Dr. Aloisius Alzheimer até as descobertas da biologia molecular a respeito das proteínas que caracterizam a doença: Apolipoproteína E, proteína Tau e proteína β – amilóide e suas formações consecutivas.

A doença do Alzheimer atualmente é muito comentada tanto no meio acadêmico quanto no meio social devido a sua forte presença nas doenças letais que acometem a terceira idade. Entretanto, por mais que a população em âmbito geral conheça um pouco a respeito da doença ou até mesmo tenham algum conhecido ou parente que sofre com a DA, ainda são poucas as informações fornecidas abertamente ao público leigo quiçá informações de caráter educativo. Isto se torna mais agravante quando se visa aspectos como tratamentos paliativos e demais formas de cuidados com os portadores desta enfermidade.

As enzimas estudadas estão presentes naturalmente no organismo humano, entretanto, a patologia está quando, por alguma razão desconhecida, há uma mutação genética em cromossomos específicos para a formação destas proteínas que faz com que haja o crescimento descontrolado e acúmulo das mesmas nas células neuronais. Este processo causa uma série de danos progressivos nas células que, na maioria das vezes, inicia-se pela obstrução dos canais sinápticos caracterizado pelo depósito das placas senis que gera mais adiante a falência

celular. A doença se agrava na medida que o depósito de proteínas vai acumulando e degradando as células neuronais.

Desta forma, o presente estudo é uma maneira aberta de desenvolver sobre este tema de modo simplificado afim de trazer ao público alcançado um pouco mais de conhecimento acerca das alterações neuronais advindas da doença do Alzheimer.

6 REFERÊNCIAS

ALMEIDA, O. P et al. **Biologia molecular da doença do Alzheimer: uma luz no fim do túnel?** Rev Ass Med Brasil 1997; 43(1): 77-81.

CAVALCANTI, J. L. S.; ENGELHARDT, E.; **Aspectos da fisiopatologia da doença do Alzheimer esporádica.** Rev Bras Neurol, 48 (4): 21-29, 2012.

FORLENZA, O. V.; **Tratamento farmacológico da doença do Alzheimer.** Rev. Psiq. Clín. 32 (3); 137-148, 2005.

FRIDMAN, C. et al. **Alterações genéticas na doença do Alzheimer.** Rev. Psiq. Clín. 31 (1);19-25, 2004.

FROTA, F. A. N. et al. **Crítérios para o diagnóstico da doença do Alzheimer.** Dement Neuropsychol, June;5(Suppl 1):5-10, 2011.

HAMDAN, A. C.; **Avaliação neuropsicológica na doença do Alzheimer e no comprometimento cognitivo leve.** Psicol. Argum., jul./set., 26(54), 183-192, 2008.

LEIBING, A. **Doença do Alzheimer: (um)A História.** Arq Neuropsiquiatrico. 63(1):114-118, 2005.

MENÉNDEZ, S. G.; PÉREZ, N. P.; RODRÍGUEZ, J. J. L.; **Péptido beta amiloide, proteína tau y enfermedad de Alzheimer.** Rev Cubana Invest Biomed 2002;21(4):253-61.

OJOPI, E. P. B.; BERTONCINI. A. B.; DIAS NETO, E.; **Apolipoproteína E e a doença do Alzheimer.** Rev. Psiq. Clín. 31 (1);26-33, 2004.

SERENIKI, A.; VITAL, M. A. B. F.; **A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos.** Rev Psiquiatria, RS. 2008;30(1 Supl).

SMITH, M. A. C; **Doença de Alzheimer.** Genética - vol. 21 - outubro 1999.