

Aspectos da fisiopatologia da doença de Alzheimer esporádica

Pathophysiological features of sporadic Alzheimer's disease

José Luiz de Sá Cavalcanti¹
Eliasz Engelhardt²

Resumo

A doença de Alzheimer (DA) é a forma de demência degenerativa esporádica mais comum. Caracteristicamente ocorre expressiva perda neuronal progressiva em locais específicos nas pessoas atingidas. O distúrbio degenerativo progressivo se caracteriza pela perda de sinapses, de neurônios cerebrais e por depósitos de fibrilas de peptídeos de beta-amiloide extraneuronais, constituindo as placas senis e a presença de agregados intraneuronais da proteína tau, formando os emaranhados neurofibrilares. Fatores genéticos, metabólicos, neuroinflamação, alterações mitocondriais, distúrbios vasculares e processos oxidativos estão envolvidos no desencadear e manutenção de várias doenças neurodegenerativas, incluindo a DA. Todas essas alterações participam no processo fisiopatológico da doença. O objetivo desta revisão é mostrar a associação das várias causas subjacentes ao processo fisiopatológico da DA, com vistas ao desenvolvimento de marcadores biológicos e estratégias terapêuticas.

Palavras-chave: doença de Alzheimer, fisiopatologia, peptídeo beta-amiloide, proteína tau, neuroinflamação, estresse oxidativo

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is the most common form of sporadic degenerative dementia. Characteristically there is an expressive neuronal loss in specific sites in the affected persons. The progressive degenerative disorder is characterized by synaptic loss, of brain neurons, and by extraneuronal deposition of beta-amyloid fibrils, constituting the senile plaques, and the presence of intraneuronal aggregates of tau protein, forming the neurofibrillary tangles. Genetic factors, metabolic, neuroinflammation, mitochondrial disturbances, vascular disorders and oxidative processes are involved in the onset and maintenance of several neurodegenerative disorders, including AD. All these disturbances participate in the pathophysiological process of the disease. The aim of this review is to show the association of the varied causes underlying the pathophysiological process of AD, having in view the development of biological markers and therapeutic strategies.

Keywords: Alzheimer's disease, pathophysiology, beta-amyloid peptide, tau-protein, neuroinflammation, oxidative stress

¹Instituto de Neurologia Deolindo Couto da UFRJ (INDC); Professor de Neurologia da Faculdade de Medicina Souza Marques

²Professor Titular da UFRJ (aposentado); Setor de Neurologia Cognitiva e do Comportamento – INDC/CDA-IPUB – UFRJ

Introdução

A doença neurodegenerativa, descrita em 1906 na paciente Auguste Deter pelo psiquiatra alemão Alois Alzheimer, recebeu a designação de doença de Alzheimer, em 1910, por Emil Kraepelin. A doença de Alzheimer (DA), como descrito nos estudos iniciais, se caracteriza, do ponto de vista anatomopatológico, pela presença de placas senis (PS) e de emaranhados neurofibrilares (ENF). Essas alterações anatomopatológicas ainda hoje são os marcadores para o critério diagnóstico de doença definida³⁶. Para autores como Mesulam³² existiria um *continuum* entre o envelhecimento normal e a DA, pois essas alterações anatomopatológicas podem ser encontradas em cérebros de pessoas idosas cognitivamente normais e também em outras doenças degenerativas cerebrais. As pesquisas da última década têm-se voltado para o diagnóstico pré-clínico ou pré-sintomático da doença, pois a DA certamente tem um início muito mais precoce, talvez com manifestações subclínicas que ocorrem décadas, antes do surgimento das claras alterações cognitivo-comportamentais da doença, com a evolução do quadro clínico. O alvo inicial são as células piramidais da lâmina II do córtex entorrinal e suas conexões com a região CA1 do hipocampo. A progressão da doença leva a perda dos prolongamentos neuronais e comprometimento de seu entorno, à atrofia cerebral, com diminuição no peso e volume do cérebro¹². Ocorre o comprometimento da conectividade, metabolismo e a capacidade de recuperação neuronal. A morte neuronal por apoptose, a perda sináptica e as modificações estruturais vão trazendo os sinais clínicos e a evolução inexorável e lenta da doença. São diversos os mecanismos que levam à degeneração, com importantes distúrbios celulares, envolvendo a estrutura, o metabolismo e a função de proteínas, sejam geneticamente determinados ou modificados por fatores patológicos ou ambientais. Além das PS e dos ENF, outras alterações anatomopatológicas já foram relacionadas com a DA, como a degeneração granulovacuolar de Simchowicz, classicamente observada nos neurônios piramidais do hipocampo, os filamentos de neurópilo de Braak, que são grãos argirofílicos dispersos no neurópilo, e a degeneração sináptica. Esses mecanismos co-patogênicos interagem, mas o modo como essa interação ocorre para comprometer as funções neuronais e funcionais ainda permanece a ser determinado³⁶.

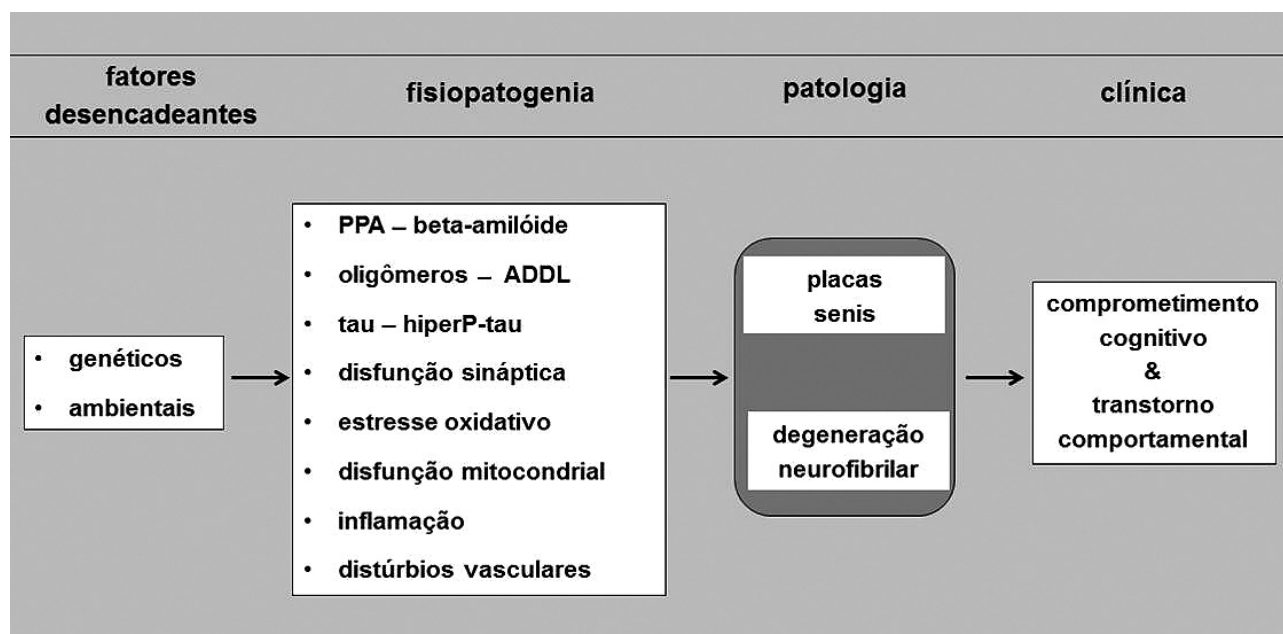
As manifestações clínicas decorrem do comprometimento das estruturas relacionadas com integração da cognição e do comportamento. Análises funcionais revelam que as modificações comprometem inicialmente circuitos hipocampais, levando a disfunção em conexões importantes relacionadas à cognição, como o prosencéfalo basal, incluindo núcleo basal de Meynert e os núcleos septais, componentes importantes na rede límbica da memória¹². O comprometimento de núcleos colinérgicos leva precocemente a uma disfunção colinérgica nas áreas de projeção frontais, parietais e temporais. Observa-se também excesso de atividade de glutamato no córtex cerebral, comprometimento do mecanismo de controle do cálcio neuronal, o que provoca uma cascata patogênica que leva a célula à apoptose. Essas alterações de neurotransmissores constituem a base da atual terapêutica sintomática da doença, com anticolinesterásicos e com antagonista de receptores glutamatérgicos NMDA^{13,19}.

Vários mecanismos já foram descritos como envolvidos na causa da DA, como fatores genéticos, epigenéticos, metabólicos, reações inflamatórias, cascata patogênica mitocondrial, estresse oxidativo, proteínas plasmáticas e cerebrais, fator neurotrófico derivado do cérebro (brain-derived neurotrophic factor - BDNF), deficiências de estrogênio, além de fatores ambientais. Nos últimos anos, muito interesse tem-se voltado para a influência de fatores vasculares, pois a associação de DA com doença cerebrovascular é muito frequente. A DA provavelmente é causada por interações patogênicas entre muitos fatores e várias comorbidades, em que ainda não se conhece em que medida cada uma contribui para comprometer as funções neuronais¹⁹ (Figura).

Além dos fatores etiopatogênicos, a DA esporádica de início tardio se relaciona com fatores de risco que incluem idade, trauma craniano, baixa escolaridade, doenças como a hipertensão arterial, hiperlipidemia e diabetes, hábitos alimentares e fatores ambientais variados. Em que intensidade cada um desses fatores está implicado na fisiopatologia da DA esporádica ainda é tema controverso¹⁹.

O conhecimento da fisiopatogenia da DA é muito importante para o desenvolvimento de possíveis marcadores para o diagnóstico precoce e de novas terapêuticas que visem à origem da doença, e não apenas aos sintomas de suas devastadoras manifestações clínicas, como ocorre atualmente.

Figura. Esquema da sequência de eventos na fisiopatologia da doença de Alzheimer, dos fatores desencadeantes às manifestações clínicas.



Mecanismo genético

Os fatores genéticos estão relacionados com a DA de duas maneiras: como fator determinante, nas formas autossômicas dominantes de início precoce em determinadas famílias, e como fator de risco para o desenvolvimento da DA esporádica de início tardio. Aspectos clínicos recentes de demências precoces podem ser revistas no artigo de Rogers e Lippa⁴⁴, pois não constituem objetivo desta revisão. Uma proporção de pacientes com DA de início precoce com caráter autossômico dominante foram relacionados com genes no cromossoma 14 (pressenilina 1) e no cromossoma 1 (pressenilina 2). À exceção dessas famílias com características autossômicas dominantes como doença de um único gene, a maioria dos casos de DA parece ser um distúrbio complexo, que envolve a interação de vários genes de susceptibilidade e fatores ambientais diversos²⁴. A clonagem do gene que codifica a proteína precursora amiloide no cromossoma 21, em 1992, foi um avanço importante que permitiu que fossem mais bem estudados os mecanismos de deposição do PBA no cérebro em algumas formas precoces e familiares de DA⁴⁴.

Embora a maioria dos casos de DA de início tardio seja esporádica, em cerca de 30% dos casos se observa uma incidência familiar. A investigação nessas famílias mostrou um locus no cromossoma 19 associado com a doença onde foi identificado um gene que codifica a apolipoproteína E (*APOE*). Esse gene encontra-se

associada à lipoproteínas plasmáticas e centrais e participa do metabolismo do colesterol e de outras lipoproteínas de baixa densidade. No cérebro, a *APOE* é produzida especialmente pelos astrócitos, menos expressivamente pela micróglia e, sob certas condições, pelos neurônios²⁵. Esse gene tem três alelos designados como *APOE-ε2*, *APOE-ε3* e *APOE-ε4*. A presença de uma cópia de *APOE-ε4* aumenta o risco de DA tardia em três vezes, enquanto a presença de duas cópias em cerca de doze vezes⁵⁶. Entretanto, o gene da *APOE-ε4* explica apenas parte do risco genético para DA. História familiar, de modo independente desse gene, pode aumentar o risco. Indivíduos com parente de primeiro grau com DA tem um aumento de risco de 10-30% para desenvolver DA, sugerindo que poderiam existir outros fatores genéticos ou ambientais ativos na presença do *APOE-ε4*. Assim, a forma tardia esporádica da DA, que é a mais comum, tem um componentes importantes, que se mantem ainda não totalmente esclarecidos, apesar de identificada a susceptibilidade à doença pela presença do alelo $\epsilon 4$ do gene do *APOE*^{11,19}.

Estudos genômicos iniciados em 2005 têm permitido expandir a base das mutações de genes e cromossomas que possam estar relacionados com a fisiopatologia da DA. Desde 2009, com a introdução do consórcio genético para a DA (Alzheimer's Disease Genetic Consortium-ADGC) pelo National Institute of Aging e técnicas desenvolvidas pelo GWAS (Genoma-wide

association studies) vários genes já foram relacionados com a DA esporádica, como o *PICALM*, *CLU*, *CRI*, *BINI*, entre outros, que codificam proteínas diversas⁵⁶. As descobertas através do GWAS estão apontando não somente para genes a serem estudados, mas também para novos processos biológicos que podem estar alterados na DA. No final de 2012 foi descrita uma mutação no gene *TREM2* (myeloidcells 2) com a substituição na proteína de uma histidina por uma arginina, que confere risco para DA tanto quanto o *APOE-ε4*. As variantes nos receptores expressos pelo *TREM2* podem triplicar o risco de desenvolvimento de DA. Essas mutações podem não causar DA diretamente, mas modificar a sinalização microglial, tornando impossível a fagocitose ou o combate ao processo inflamatório²².

Mecanismo ligado ao peptídeo beta-amilóide e à proteína tau

Há muito já se sabe que a placa senil tem como constituinte principal uma deposição de substância amilóide no espaço extracelular e que a degeneração neurofibrilar ocorre por agregação da proteína tau. O acúmulo de PS geralmente precede o início clínico da DA, enquanto que os ENF, perda neuronal e a perda sináptica se relacionam com a progressão do declínio cognitivo. As PS decorrem da agregação e acúmulo do peptídeo beta-amilóide (PBA), seja por aumento de produção, diminuição de sua degradação, ou redução de sua depuração através da barreira hematoencefálica (BHE). Na forma esporádica da DA, a doença parece ser causada não por superprodução da PBA, mas como uma resposta a uma disfunção em sua degradação e depuração³¹. A PBA é um fragmento peptídico derivado da clivagem de uma proteína transmembrana neuronal, a proteína precursora amiloide (PPA). A PPA é clivada por secretases e, sob a ação da secretase *alfa*, forma uma proteína não amiloidogênica que tem funções protetoras neuronais. Na clivagem pelas secretases gama e beta forma-se um composto amiloidogênico, a PBA. Esta se torna neurotóxica mediante uma reorganização estrutural, que constitui formas derivadas da PBA, oligômeros de dimensões diversas, como monômeros, dímeros e trímeros, que se agregam, formando a PS. Esses oligômeros são capazes de bloquear rapidamente o mecanismo de formação de novas memórias, alterando a plasticidade sináptica²⁷. O comprometimento sináptico na DA, que se relaciona com o déficit cognitivo, é

outro componente que contribui na fisiopatogenia da doença. A perda sináptica e dendrítica e as alterações da plasticidade neuronal se correlacionam melhor com o declínio cognitivo do que a perda neuronal^{39,50}. Estudos sugerem que os oligômeros possam causar problemas cognitivos por interromperem a função sináptica na ausência de neurodegeneração significativa no seu entorno³⁰. A PBA e seus oligômeros alteram a estrutura e a função sináptica e comprometem a transmissão por comprometimento pós-sináptico⁴⁹. O distúrbio sináptico e dendrítico alteram redes neuronais corticais funcionais, levando a uma sub-regulação dessas redes e comprometendo anatomicamente e funcionalmente as áreas cerebrais interconectadas³⁵. Os oligômeros, além de comprometerem as funções sinápticas, modificam a atividade neuronal e promovem a liberação de mediadores neurotóxicos por células gliais⁴⁶. As PS e os ENF poderiam estar relacionados à presença de um ligante difusível derivado da PBA, a ADDL, que se difunde e se liga rapidamente e com alta afinidade a contatos sinápticos e membranas celulares²⁶.

A tau é uma proteína associada aos microtúbulos, estabilizando-os em condições normais. Quando ocorre hiperfosforilação da proteína tau ela se dissocia dos microtúbulos e se agrega sob a forma de filamentos helicoidais pareados insolúveis e estes nos emaranhados neurofibrilares (ENF). Nesse contexto, a *APOE ε4* compromete a eliminação da PBA e favorece sua deposição¹⁷. Quando se expressa no interior dos neurônios comprometidos, a *APOE-ε4* altera a fosforilação da tau, que leva a formação de ENF, causa ruptura da estrutura do citoesqueleto, desregula diversas vias de sinalização e compromete a função mitocondria^{15,17}. Os ENF, portanto, podem ser resultantes do excesso de PBA, pela mobilização da micróglia, liberação de citocinas inflamatórias, desregulação do cálcio neuronal e com hiperativação de cinases como a GSK3 (glycogensynthase kinase-3), e com a hipoativação de uma fosforilase é desencadeada a hiperfosforilação da proteína tau. Há a consequente degeneração de estruturas internas neuronais e interrupção do fluxo axoplasmático, implicando na morte celular⁴⁶. A proteína tau pode ser liberada no espaço extracelular e espalhar-se para outras células, provocando alterações vasculares e ativação de células gliais³⁶.

Assim, para alguns autores, a via principal para a DA seria a via do PBA (baptistas), enquanto para outros a alteração principal seria a alteração da proteína tau

(tauistas)²¹. A fisiopatologia beta-amilóide e tau na DA implica em novas janelas terapêuticas importantes¹³ visando a patogenia da doença e não a alteração de neurotransmissores. Apesar da evidência da participação do PBA na gênese da DA, os ensaios terapêuticos visando sua eliminação ou bloqueio ainda não tiveram o êxito esperado. Por esse motivo, é necessário que este conceito seja permanentemente revisto e não seja considerada uma verdade definitiva¹⁵.

Mecanismo mitocondrial

As mitocôndrias são organelas fundamentais para o funcionamento celular. Elas têm função na produção de energia, na manutenção do nível homeostático de ROS e de cálcio, além de coordenar a morte celular por apoptose. É aceito que alterações mitocondriais têm um papel importante nas formas tardias esporádicas da DA. Em 2004, Swerdlow propôs uma “cascata mitocondrial” para a origem da DA⁵². Segundo esse autor, a herança determina a base da função e durabilidade mitocondrial. Com a idade, as funções mitocondriais sofrem um declínio, até atingirem um limiar funcional. Além desse limiar, ocorreriam as alterações mitocondriais referentes aos processos respiratórios, estresse oxidativo e às trocas enzimáticas⁵³. Seria esta a causa da DA ser mais frequente com o avanço da idade, um mecanismo epigenético com mutações pontuais em decorrência do tempo de vida. Ocorrem lesões oxidativas no DNA mitocondrial (mDNA) com a idade, além de falhas na remoção de proteínas, o que poderia estar relacionado como mecanismo da DA esporádica de início tardio⁴⁷. Sob condições normais, as mitocôndrias dos neurônios dependem de recursos fornecidos pelos astrócitos. A PBA afeta as mitocôndrias funcionalmente e estruturalmente. A própria disfunção mitocondrial promove amiloidose⁵⁴. Existem também evidências de que o comprometimento mitocondrial afeta a neurogênese hipocampal, junto com o processo inflamatório⁵⁸. O envolvimento mitocondrial na DA pode estar relacionado portando a mutações ou polimorfismos do mDNA ou ainda pelo desencadeamento de eventos bioquímicos que afetam a bioenergética celular e a homeostasia⁴⁸.

Mecanismo oxidativo

Os radicais livres e o estresse oxidativo que resultam na oxidação de biomoléculas já de muito têm sido associados ao envelhecimento e às doenças relacionadas à idade¹⁶. Já foi citado anteriormente

que o comprometimento da cadeia respiratória mitocondrial leva ao estresse oxidativo, com acúmulo de ROS e outras alterações. O PBA interage com as proteínas mitocondriais a partir do poro de transição de permeabilidade da membrana. Essa interatividade, além de alterar a membrana, contribui para reduzir a fosforilação oxidativa, aumenta a vulnerabilidade a outros tóxicos, induz a mutações do DNA/RNA, altera a homeostasia do cálcio, induz à apoptose e perturba a dinâmica mitocondrial⁵⁵. O aumento do PBA leva à morte celular nas áreas afetadas. Esta morte celular se acompanha de estresse do retículo endoplasmático (RE), que é uma organela cuja função é facilitar a dobradura de proteínas. A exposição ao estresse resulta em perda da função e causa o estresse do ER. Como a DA esporádica se caracteriza por acúmulo de proteínas não-dobradas ou mal-dobradas, pode-se inferir a relação entre o estresse do RE e a patogenia da DA¹⁸. A idade também leva à deposição de ions de metais como o ferro, zinco e cobre no cérebro, cujo acúmulo pode contribuir para a patogenia da DA, pois o PBA agrava a produção de ROS e de espécies reativas de nitrogênio (RNS). Esse processo patológico é intensificado pela presença dos ions metálicos que comprometem o processo metabólico de eliminação de ROS e RNS³⁷.

Mecanismo inflamatório

A última década presenciou que o componente inflamatório na fisiopatogenia da DA tem recebido uma atenção crescente de diversos autores^{1,61,6}. Níveis elevados de PBA, formação de PS e ENF desencadeiam o processo inflamatório através da ativação de astrócitos e da micróglia, que mobilizam macrófagos e linfócitos através da BHE, com liberação de citocinas, interleucinas, fator de necrose tumoral, neurotransmissores, espécies reativas do oxigênio (ROS) e outros elementos, de modo progressivo, comprometendo o tecido cerebral e acelerando o curso da doença⁷. A ativação microglial no processo inflamatório altera a neurogênese hipocampal e interfere nas funções mitocondriais⁵⁸.

Os astrócitos se modificam sob o estresse e a injúria neuronal, levando também à sobre-regulação de amins inflamatórias, participando da patogenia da DA esporádica²⁸. A participação de células gliais nos processos degenerativos cerebrais pode ser acompanhada em revisão publicada recentemente⁴⁰. Estudos mostram que citocinas incluindo TNF- α +IFN- γ aumentam os níveis endógenos de BACE1, PPA, PBA e estimulam

o processo amiloidogênico nos astrócitos. Como os astrócitos são muito mais numerosos que os neurônios, esta ativação pode representar uma via de formação da PBA por neuroinflamação⁶⁴. Em muitos estudos foi demonstrado que a PBA é capaz de ativar diferentes caminhos para a inflamação e para a apoptose na DA, estimulando a micróglia na produção de citocinas inflamatórias¹⁴. Para outros autores^{60,23}, a PBA poderia induzir à inflamação modificando a permeabilidade do canal de cálcio nas membranas dos neurônios e de células gliais, formando correntes aberrantes de ions e produzindo ROS. A evidência do processo inflamatório pode abrir uma nova janela terapêutica da DA com a introdução de agentes antiinflamatórios que possam agir nesse mecanismo da doença¹⁹.

Mecanismo vascular

A participação do mecanismo vascular mostra posições controversas.

Foi publicado, em 2002, um trabalho de De la Torre⁹ no foram apresentadas evidências pelas quais a DA poderia ser considerada uma doença vascular, como: (1) todo o fator de risco para DA têm um componente vascular que reduz a perfusão cerebral; (2) associação de fatores de risco para DA e DV; (3) drogas para tratar DA melhoram a perfusão cerebral; (4) hipoperfusão cerebral é encontrada em pacientes com DA em fase pré-clínica pela cintigrafia cerebral; (5) existem anormalidades microangiopáticas regionais prévias aos distúrbios cognitivos na maioria dos pacientes com DA; (6) ocorre uma similaridade entre os sintomas cognitivos da DA e da DV subcortical; (7) ocorrem lesões cerebrovasculares similares nos paciente de DA e de DV; (8) a DA é uma doença comprovadamente multifatorial.

Considerando que a DA não poderia ser uma doença vascular, Roman e Royall⁴⁵ publicaram em 2004, as suas razões, a saber: (1) existe DA pré-senil sem evidência de patologia vascular cerebral; (2) AVC em jovem raramente se acompanha de distúrbios cognitivos; (3) patologia de DA está ausente em formas precoces familiares de doença vascular cerebral (como no CADASIL); (4) a evolução da degeneração neurofibrilar se dá ao longo de vias neuroanatômicas numa sequência hierárquica, sem relação com a perfusão vascular; (5) são conhecidos fatores genéticos relacionados à DA que nada tem a ver com doença vascular.

A doença vascular cerebral e a DA são patologias que ocorrem muitas vezes em paralelo, especialmente no

indivíduo mais idoso. Para alguns autores, a denominada “demência mista” seria muito mais frequente, onde os dois fatores contribuem para os distúrbios cognitivo-comportamentais nos pacientes⁴. O conceito de unidade neurovascular (UNV) compreende as células vasculares (endotélio vascular, pericitos e células musculares lisas), células gliais (astrócitos, micróglia e oligodendróglia) e os neurônios, mostra a importância do componente vascular. Esta UNV forma uma estrutura especializada em torno dos vasos cerebrais, regulando a BHE. Todo o metabolismo cerebral se faz a partir das trocas desse sistema. Nas doenças degenerativas como a DA, o mecanismo vascular pode alterar a BHE, levar à hipóxia por hipoperfusão e trazer grave disfunção metabólica⁶⁵. Fatores vasculares estão implicados nos mecanismos de regeneração cerebral, tanto na angiogênese, quanto na neurogênese. Os estudos mostram que há uma interação entre as alterações patológicas da DA e os eventos isquêmico-hipóxicos de tal modo que a redução da tensão de oxigênio agrava a deposição de PBA⁴². As alterações vasculares que levam à hipoperfusão, os distúrbios metabólicos em paralelo, a reorganização funcional cerebral, as alterações estruturais representadas pela atrofia cerebral e a microangiopatia sugerida pela RM, são fatores que, em conjunto, levam às alterações próprias da DA³. Cabe assinalar que as anormalidades vasculares cerebrais comprometem o suprimento de nutrientes celulares, alteram a remoção de produtos metabólicos, provocam microinfartos e ativam mecanismos inflamatórios gliais que contribuem para as alterações patológicas na DA. A deposição de PBA na túnica média e adventícia de artérias de pequeno e médio calibre é causa de micro-hemorragias e hemorragias lobares, e *déficit* cognitivo, embora estudos neuropatológicos sejam sugestivos que os depósitos de PBA nos vasos e no parênquima cerebral ocorram de modo independente, mas podem estar associados⁵⁷.

Outros mecanismos fisiopatogênicos

Outros fatores como metabolismo glicídico, resistência insulínica, distúrbio epigenético e disfunção sináptica devem ser considerados na gênese da DA esporádica^{62,59}.

A diabetes tipo II pode causar amiloidogênese pelo aumento da resistência à insulina no tecido cerebral⁶³. Algumas evidências sugerem a DA esporádica como uma doença metabólica, por comprometimento da utilização da glicose e da produção de energia,

considerada como uma diabetes tipo III⁵¹. Essas anormalidades metabólicas estão relacionadas à resistência à insulina cerebral e ao fator de crescimento semelhante à insulina (FCSI), com interrupção das vias que regulam a sobrevivência neuronal, produção de energia, expressão de genes e plasticidade cerebral. A inibição desses fatores contribuiria para a neurodegeneração por aumento de cinases que fosforilam a proteína tau de maneira anormal, produção de PBA, níveis dos estresses oxidativo e do retículo endoplasmico, geração de ROS e de RNS que lesam proteínas, o DNA e os lipídios, causam disfunção mitocondrial e ativação de cascatas inflamatórias e pró-apoptóticas⁵¹. As alterações do metabolismo da insulina cerebral poderia trazer um novo aporte terapêutico para a DA,^{8,33,38}.

A neurogênese hipocampal tem um papel importante na manutenção da plasticidade e da rede neuronal. O comprometimento da neurogênese hipocampal ocorre precocemente na DA, contribuindo para a sua fisiopatologia e progressão clínica³⁴. Fatores neurotróficos como o BDNF atuam na manutenção da plasticidade sináptica e na sobrevivência neuronal. Alguns estudos mostram níveis alterados de BDNF no soro de pacientes com DA, e isso poderia ser usado como um marcador de futuro declínio cognitivo em pessoas ainda sem manifestações clínicas da doença¹⁰.

Considerações complementares

A complexidade e as interrelações de fatores fisiopatogênicos da DA mostram que a sua expressão clínica decorre de um conjunto de fatores, cuja base está estabelecida nas alterações da clivagem da PPA e presença do PBA⁵. O PBA compromete a plasticidade sináptica, que alteram circuitos neuronais²⁹. Levando-se em conta que a DA resulta de uma regulação do PBA, é possível se estabelecer um modelo matemático computacional com a interação dos fatores conhecidos em sua gênese. Por esse modelo, é possível inferir que a abordagem terapêutica deveria obter melhores resultados se dirigida para os múltiplos fatores envolvidos². A conectividade é uma característica das células cerebrais e a integridade dinâmica da rede funcional é crucial para o funcionamento normal do cérebro. Várias técnicas são utilizadas atualmente para a identificação dessa rede, suas conexões e suas interrupções em condições patológicas. Uma revisão do tema pode ser acompanhada em Pievani *et al.*⁴¹. Os modelos matemáticos computacionais são importantes, porque a evolução clínica da demência não segue um padrão vascular nem anatômico e sim de interrupção na conectividade entre áreas ligadas ao sistema cognitivo⁴³. A projeção teórica desses sistemas por modelos matemáticos e exames funcionais poderão trazer novos esclarecimentos sobre a fisiopatogenia da DA, caminho para o desenvolvimento de novos regimes de prevenção e de tratamento.

Referências

1. Akiyama H et al. Neuroinflammation: Working Group Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000;21:383-421.
2. Anastasio T J. Data-driven modeling of Alzheimer Disease pathogenesis. *J Theor Biol* 2011; 290:60-72.
3. Austin BP, Nair VA , Meier TB. Effects of Hypoperfusion in Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis* 2011; 26:123-133.
4. Battistin L, Cagnin A. Vascular cognitive disorder. A biological and clinical overview. *Neurochem Res* 2010; 35:1933-1938.
5. Beckerman, M. Alzheimer's disease. In *Cellular Signaling in Health and Disease*. Cap 17:369-389. New York: Springer, 2009.
6. Broussard GJ et al. The role of inflammatory processes in Alzheimer's disease. *Inflamm Pharmacol* 2012; 20:109-126.
7. Das S, Basu A. Inflammation: a new candidate in modulating adult neurogenesis. *J. Neurosci Res* 2008; 86: 1199-1208.
8. De la Monte SM. Brain Insulin Resistance and Deficiency as Therapeutic Targets in Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res* 2012; 9 (1):35-66.
9. De la Torre JC. Alzheimer Disease as a Vascular Disorder : nosological evidence. *Stroke*. 2002;33:1152-1162.
10. Diniz BS, Teixeira AL. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Alzheimer's Disease: Physiopathology and Beyond. *Neuromol Med* 2011; 13:217-222.
11. Ertekin-Taner N. Genetics of Alzheimer's Disease: a Centennial Review. *Neurol Clin* 2007; 25 (3): 611-667.

12. Gómez-Isla T, Price, J L, McKeel, et al. Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J Neurosci* 1996;16: 4491–4500.
13. Haas C. Strategies, Development, and Pitfalls of Therapeutic Options for Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis* 2012; 28: 241–281.
14. Halle A, Hornung V, Petzold GC et al. The NALP3 inflammasome is involved in innate immune response to amyloid-beta. *Nature Immunol* 2008; 9 (8):857-865.
15. Hardy J. The amyloid hypothesis for Alzheimer's disease: a critical reappraisal. *J. Neurochem* 2009; 110: 1129–1134.
16. Harman D. The free radical theory of aging: effect of age on serum copper levels. *J Gerontol* 1965;20:151–153.
17. Hashimoto et al. Apolipoprotein E, especially Apolipoprotein E4, increases the oligomerization of amyloid peptide. *J Neurosci* 2012; 32(43):15181-15192.
18. Hosoi T, Hosawa K. Molecular Approaches to the Treatment, Prophylaxis, and Diagnosis of Alzheimer's Disease: Endoplasmic Reticulum Stress and Immunological Stress in Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *J Pharmacol Sci* 2012;118: 319 – 324
19. Huang Y, Mucke L. Alzheimer Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Cell*. 2012; 148: 1204-1222.
20. Huang W, Qiu C, von Strauss E, Winblad B, Fratiglioni L. APOE genotype, family history of dementia, and Alzheimer disease risk: a 6-year follow-up study. *Arch Neurol* 2004;61(12):1930-1934.
21. Jack Jr C R, Knopman D S, Jagust W et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010;9: 119–128.
22. Jonsson T, Stefansson H, Steinberg S et al.. Variant TREM2 as a risk factor for Alzheimer's disease. *New Engl J Med* 2013; 368 (2):107-116.
23. Kawahara M, Kato-Negishi M. Linking between aluminum and the pathogenesis of Alzheimer's disease: the integration of aluminum and the amyloid cascade hypothesis. *Int J Alzheimer's Dis* 2011; article ID 276393, 17 pgs.
24. Kamboh MI. Molecular genetics of late-onset Alzheimer's disease. *Ann Hum Genet* 2004;68:381-404.
25. Kim J, Basak JM, Holtzman DM. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Neuron* 2009;63:287-303.
26. Klein WL. Synaptic targeting by A oligomers (ADDLS) as a basis for memory loss in early Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2006; 2 (1):43-55.
27. Lacor PN, Buniel MC, Chang L et al. Synaptic targeting by Alzheimer's related amyloid beta oligomers. *J Neurosci* 2004; 24 (45):10191-10200.
28. Li C, Zhao R, Gao K et al. Astrocytes: Implications for neuroinflammatory pathogenesis of Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2011; 8: 67-80.
29. Ma T, Klann E. Amyloid B: Linking synaptic plasticity failure to memory disruption in Alzheimer's disease. *J. Neurochem* 2012; 120 (Suppl. 1), 140–148.
30. Marcello E, Epis R, Saraceno C et al. Synaptic dysfunction in Alzheimer's Disease. M.R. Kreutz and C. Sala (eds.). *Synaptic Plasticity, Advances in Experimental Medicine and Biology* 970, 2012, pg 573-601.
31. Mawuenyega K G, Sigurdson W, Ovod V et al. Decreased clearance of CNS beta-amyloid in Alzheimer's disease. *Science* 2010; 330:1774.
32. Mesulam MM. From sensation to cognition. *Brain*. 1998; 121 (Pt6): 1013-1052.
33. Morris JK, Burns JM. Insulin: an emerging treatment for Alzheimer's Disease Dementia? *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012; 12:520–527.
34. Mu Y, Gage FH. Adult hippocampal neurogenesis and its role in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegen* 2011; 6:85- doi: 10.1186/1750-1326-6-85.
35. Neill D. Should Alzheimer's disease be equated with human brain ageing? A maladaptive interaction between brain evolution and senescence. *Ageing Res Rev* 2012; 11:104-122.
36. Nelson PT, Alafuzoff I, Bigio EH et al. Correlation of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes With Cognitive Status: A review of the literature. *J Neuropathol Exp Neurol* 2012;71(5):362:381.
37. Obulesu M, Venu R, Somashekhar R. Lipid peroxidation in Alzheimers Disease: emphasis on metal-mediated neurotoxicity. *Acta Neurol Scand* 2011; 124: 295–301.
38. Ott V, Benedict C et al. Intranasal administration of insulin to the brain impacts cognitive function and peripheral metabolism. *Diabetes, Obes Metabol* 2012; 14: 214-221.
39. Palop J J, Chin J, and Mucke L. A network dysfunction perspective on neurodegenerative diseases. *Nature* 2006; 443: 768-773.
40. Parpura V, Heneka MT, Montana V et al. Glial cells in (patho)physiology. *J Neurochem* 2012; 121: 4–27.
41. Pievani M, de Haan W, Wu T, et al. Functional network disruption in the degenerative dementias. *Lancet Neurol* 2011;10:829-843
42. Pimentel-Coelho PM, Rivest S. The early contribution of cerebrovascular factors to the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Eur J Neurosci* 2012; 35:1917–1937.
43. Raj A, Kuceyeski A, Weiner M. A Network Diffusion Model of Disease Progression in Dementia. *Neuron* 2012; 73: 1204-1215.
44. Rogers BS, Lippa CF. A clinical approach to early-onset inheritable dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2012; 27(3):154-61.
45. Roman G C, Royall D R. A diagnostic dilemma: is "Alzheimer's dementia" Alzheimer disease, vascular dementia, or both? *Lancet Neurol* 2004;3:141.
46. Sakono M, Zako T. Amyloid oligomers: formation and toxicity of Ab oligomers. *FEBS* 2010; 277: 1348–1358.
47. Santos RX, Correia SC, Zhu X et al. Mitochondrial DNA Oxidative Damage and Repair in Aging and Alzheimer's Disease. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2012; 16(12):1-7.

48. Schapira A H V. Mitochondrial diseases. *Lancet*. 2012; 379:1825-1834.
49. Sheng M, Sabatini BL, Sudhof TC. Synapses and Alzheimer's Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012; 4: a005777.
50. Spires-Jones T, Knafo S. Spines, Plasticity and Cognition in Alzheimer's model mice. *Neural Plasticity*, 2012; Article ID 319836, 10 pgs.
51. Steen E, Terry BM, Rivera EJ, Cannon JL, Neely TR, Tavares R et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease--is this type III diabetes? *J Alzheimers Dis* 2005;7(1):63-80.
52. Swerdlow R H, Khan S M. A "Mitochondrial cascade hypothesis" for sporadic Alzheimer's disease. *Med Hypotheses*. 2004; 63: 8-20.
53. Swerdlow RH., Burns JM., Khan SM. The Alzheimer's Disease Mitochondrial Cascade Hypothesis. *J. Alzheimer's Dis*. 2010; 20 (Suppl. 2): S265-S279.
54. Swerdlow R. Mitochondria and cell bioenergetics: increasingly recognized components and a possible etiologic cause of Alzheimer's Disease. *Antioxidants & Redox Signaling* 2012;16(12):1434-1455.
55. Tillement L, Lecanu L, Papadopoulos V. Alzheimer's disease: effects of beta-amyloid in mitochondria. *Mitochondrion* 2011;11:13-21
56. Vilatela M E A, Lopez-Lopez M, Yescas-Gomez P. Genetic of Alzheimer's Disease. *Arch Med Res* 2012; 43:622-631.
57. Viswanathan A, Greenberg SM. Cerebral Amyloid Angiopathy in the elderly. *Ann Neurol* 2011;70:871-880.
58. Voluboueva L, Giffard R. Inflammation, Mitochondria, and the inhibition of adult neurogenesis. *J Neurosci Res* 2011; 89:1989-1996.
59. Williamson R, McNeilly A, Sutherland C. Insulin resistance in the brain: An old-age or new-age problem? *Biochem Pharmacol* 2012;84:737-745.
60. Wirths O, Multhaup G, Bayer TA. A modified beta-amyloid hypothesis: intraneuronal accumulation of the beta-amyloid peptide--the first step of a fatal cascade. *J Neurochem* 2004;91(3):513-520.
61. Wyss-Coray T. Inflammation in Alzheimer disease: driving force, bystander or beneficial response? *Nature Med* 2006;12: 1005-1015.
62. Zawia N H, Lahiri D K, Cardozo-Pelaez F. Epigenetics, oxidative stress and Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med* 2009; 46(9): 1241-1249.
63. Zhao WQ, Townsend M. Insulin resistance and amyloidogenesis as common molecular foundation for type II diabetes and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta* 2009;1792: 482-496.
64. Zhao J, Gao K et al. Ab production: Implications for Alzheimer's disease pathogenesis. *J Neuroinflammation* 2011; 8:150.
65. Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Neuroscience* 2011;12:723-738.