

Artigos de Revisão

INFLUÊNCIA DAS PROTEÍNAS BETA AMILOIDE E TAU NA DOENÇA DE ALZHEIMER

Fausto Pierdoná Guzen¹
José Rodolfo Lopes de Paiva Cavalcanti²

RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência entre os idosos. Pessoas com DA podem ter dificuldades para se lembrar de coisas que aconteceram recentemente ou nomes de pessoas que conhecem. A demência é uma desordem cerebral que afeta gravemente a capacidade da pessoa para realizar as atividades diárias, envolvendo as partes do cérebro que controlam o pensamento, memória e linguagem. DA pode ser causada pela deposição do peptídeo beta-amiloide, em placas no tecido cerebral. Segundo a hipótese amiloide, o acúmulo da proteína amiloide no cérebro é a principal influência de condução patogênese da DA. O resto do processo da doença, incluindo a formação de emaranhados neurofibrilares contendo a proteína TAU, propõe-se à consequência de um desequilíbrio entre a produção e desembaraço do peptídeo beta-amiloide.

Palavras-chave: Memória. β -amiloide. TAU. Doença de Alzheimer.

INTRODUÇÃO

O processo de memorização consiste num complexo envolvendo sofisticadas reações químicas e circuitos interligados de neurônios e células da glia. Somente nas últimas décadas, os pesquisadores começaram a estudar essas questões no aspecto molecular. O que surgiu desses estudos é uma teoria fascinante de como as células, dentro do sistema nervoso central (SNC), se comunicam entre si durante o aprendizado, e como os neurônios, que são responsáveis, em última instância, por permitirem o aprendizado e a memória, realizam essas tarefas¹.

A Doença de Alzheimer (DA) foi descrita em 1907 por Alois Alzheimer². Esta patologia consiste uma das desordens neurodegenerativas mais comuns, estando associada a danos seletivos na estrutura do SNC, resultando em múltiplas alterações nas funções corticais e subcorticais. Essas alterações no sistema nervoso levam aos sintomas da DA que incluem distúrbios na memória, na capacidade de aprendizado, no pensamento, na orientação, na compreensão, na linguagem, nas emoções, no comportamento e na habilidade visuoespacial. Uma vez instalados, os danos neuronais continuam sua progressão, com isso evoluindo os sintomas da DA. Sendo assim, a evolução da sintomatologia é mais pronunciada em alguns pacientes do que em outros.^{3,4}

Esta neuropatologia é um problema global com profundas implicações sociais e econômicas,

¹ Graduado em Farmácia pela Universidade Paranaense – UNIPAR, especialista em Bases Morfológicas e Fisiológicas do Corpo Humano pela Universidade Estadual de Maringá – UEM, especialista em Docência do Ensino Superior pela Faculdade de Enfermagem e Medicina Nova Esperança – FACENE/FAMENE, mestre em Ciências Morfofuncionais pela Universidade de São Paulo – USP e doutor em Psicobiologia Fisiológica pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN. Professor do curso de Medicina da Universidade do Estado do Rio Grande do Norte – UERN e da Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró – FACENE. Laboratório de Neurologia Experimental, Departamento de Ciências Biomédicas, Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade do Estado do Rio Grande do Norte – UERN, Rio Grande do Norte, Mossoró-RN, Brasil. End.: Rua Custódio Dantas da Silva, número 820, bairro Santo Antônio, condomínio Mont Serrat, apartamento 603, Mossoró-RN, Brasil. Telefone: (84) 8708-7847. E-mail: fauguzen@usp.br.

² Mestre Psicobiologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN; Especialista em Urgência e Emergência; Professor da Universidade do Estado do Rio Grande do Norte – UERN.

afetando todas as raças e grupos étnicos. Em geral, 3 a 8% da população acima de 65 anos de idade mostram sinais de demência e, aproximadamente, a metade dessas é diagnosticada como tendo a DA.^{2,5,6,7,8,9,10,11}

METODOLOGIA

A pesquisa trata-se de uma revisão bibliográfica nos bancos de dados da Scielo, CAPES e PubMed, entre os períodos de 1988 a 2005, sobre a temática de formação de placas senis e emaranhado neurofibrilar, visando as proteínas β -amilóide e TAU. Além disso, pesquisa em livros sobre a temática Alzheimer, enfocando as alterações estruturais e funcionais celulares.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Formação de Placas Senis e Emaranhado Neurofibrilar

Os primeiros estudos consagrados na literatura se concentraram no papel do hipocampo para o aprendizado e a memória. Com isso, sabe-se que as lesões hipocâmpais impedem o surgimento de novas memórias de um tipo específico, o tipo de memória que utilizamos para aprender novos fatos ou eventos, ou seja, a memória anterógrada. Surpreendentemente, outros tipos de memória permanecem intactos.^{12,13,14}

As placas senis e o emaranhado neurofibrilar intraneural envolvidos em alterações nos processos neuríticos e células gliais são as características mais importantes na DA.^{2,15,4,16,17,18}

A degeneração neurofibrilar na DA corresponde ao espessamento e à tortuosidade das neurofibrilas no pericário neuronal que causam alterações na morfologia da célula, alterando os constituintes celulares de um modo geral.^{15,19,20,21} O emaranhado neurofibrilar está localizado principalmente no hipocampo, córtex entorrinal e amígdala levando a processos neurodegenerativos, pois o emaranhado neurofibrilar possui propriedades neurotóxicas e sua ação compromete a integridade das células neuronais.^{15,16}

É descrito que os neurônios da área límbica, córtex associados e núcleos como o

complexo basal colinérgico do prosencéfalo, locus coeruleus e o núcleo mediano da rafe são particularmente vulneráveis à formação do emaranhado neurofibrilar.⁴

Presença da Proteína Beta Amiloide

A proteína β amiloide constitui uma cadeia de 40-42 aminoácidos que se acumula no cérebro dos idosos tendo como cofator a proteína precursora β amiloide, a qual é uma glicoproteína parcialmente localizada no interior e exterior da membrana plasmática.^{20,21,22}

Esta proteína é sintetizada pelas células neuronais, seu depósito amiloide em regiões do cérebro, como cerebelo, estriado e talâmo tem função central na histopatologia da DA, por aumentar a formação de peptídeos β amiloide. Sendo assim, a quantidade do depósito peptídeo β amiloide é aumentado com o decorrer da idade.^{23,7,16,18}

Os peptídeos β amiloides facilitam a produção de oxirradicais, podendo ser diretamente tóxicos para os neurônios e células da glia, por agirem na peroxidação lipídica da membrana celular, desregulando a homeostase do cálcio.^{24,25}

A proteína β amiloide é o principal constituinte das placas senis. Estas são pequenas áreas arredondadas com alteração do neurópilo, aparecem como um aglomerado de material fibrilar distorcido, em parte granular. Podemos notar, no centro da placa senil, uma área compacta circundada por halo claro.^{26,22,7,20}

As placas senis são produzidas por uma deposição no cérebro humano de fibrilas de peptídeo β amiloide um fragmento derivado por processo proteolítico da proteína precursora amiloide, análises demonstraram que as placas senis contêm fibrilas amiloides compostas de proteína β amiloide.^{27,4;16;17;28}

As placas senis ativam células da glia, como a microglia e os astrócitos, que estão envolvidos na fagocitose dos escombros na área em degeneração, sendo que as placas senis (neuríticas) estão distribuídas em toda parte do córtex cerebral.^{2,7,4}

A deposição amiloide na DA e os eventos de cascatas moleculares comandando a degeneração neurofibrilar é um processo rápido, neurônios expostos à proteína β amiloide têm mostrado aumento vulnerável de excitotoxicidade. Esta proteína possui

propriedades neurotóxicas que comprometem a vida das células neuronais, e também é responsável por induzir mudanças intracelulares que resultam na formação de neurofilamentos, podendo contribuir para o processo neurodegenerativo.^{15,23,16}

As placas senis e o emaranhado neurofibrilar desenvolvem demência cortical, com um proeminente déficit de memória, refletindo a distribuição regional da patologia.⁸

As lesões histopatológicas na DA, por ação das placas senis e emaranhados neurofibrilares, podem causar atrofia e desordem cerebral com progressiva perturbação da memória. Além da proteína b amiloide, é citada a proteína TAU, a qual é um componente dos envelados neurofibrilares, e está associada a microtúbulos. A desestabilização da proteína TAU com o microtúbulo leva à progressiva degeneração neuronal.^{22,15,29,21}

A primeira alteração no cérebro com DA consiste na hiperfosforilação da proteína TAU por ação de diferentes proteínas quinases e sistemas de fosfatases que conduzem às mudanças estruturais e conformacionais da proteína.^{16,18}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É igualmente interessante aprender como interrupções desses processos normais contribuem para os transtornos do

desenvolvimento. É esperado que mutações dos genes necessários para o aprendizado normal levem às incapacidades específicas de desenvolvimento.

O aumento dramático na expectativa de vida durante o século XX, de 49 para mais de 75 anos, resultou em elevação crescente no número de indivíduos alcançando a idade, na qual as doenças neurodegenerativas se tornam comuns. Dentre elas, a DA emergiu como a forma mais prevalente.³⁰

Existe uma busca de melhor qualidade de vida para os pacientes e dos vários tipos de tratamento para a doença de Alzheimer, com o objetivo de amenizar os sintomas. Porém, enquanto não for descoberta a etiologia dessa patologia, torna-se difícil chegar a sua cura.

A DA, mais do que qualquer outra doença, representa uma subversão nos hábitos de uma família. Os esquemas da adaptação familiar são numerosos e variados: abatimento, desespero, depressão, ansiedade, raiva, isolamento, recolhimento, culpabilização. Um estudo realizado em 1981 na França, pelo Instituto de Serviços Médicos, mostrou que a situação do suporte social para as pessoas idosas que apresentam deterioração mental é a seguinte: 1) 12% somente vivem em instituição; 2) 23% vivem com seus filhos; 3) 45% vivem com uma pessoa da mesma idade; 4) 20% vivem sós.²² Com isso, torna-se fundamental elaboração de um programa assistência para portadores de patologias mentais.

INFLUENCE OF AMYLOID BETA AND TAU PROTEIN IN ALZHEIMER'S DISEASE

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is the most common form of dementia among older people. People with AD may have trouble remembering things that happened recently or peoples' name they know. Dementia is a brain disorder that seriously affects a person's ability to carry out daily activities, involved involves the parts of the brain that control thought, memory and language. AD may be caused by deposition of amyloid beta-peptide in plaques in brain tissue. According to the amyloid hypothesis, accumulation of beta-peptide in the brain is the primary influence driving AD pathogenesis. The rest of the disease process, including formation of neurofibrillary tangles containing TAU protein, proposed to result from an imbalance between production and clearance of amyloid beta-peptide.

Keywords: Memory. β -Amyloid. TAU. Alzheimer's Disease.

REFERÊNCIAS

1. Erk et al. Emotional context modulates subsequent memory effect. *Neuroimage*. 2003;18:439-447.
2. Dawbarn D, Allen SJ. Neurobiology of Alzheimer's Disease. *Molecular and cellular neurobiology*. Bios Scientific Publishers; 1995. p.1-309.
3. Selkoe JD. Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Viewpoint*, 1996.
4. Selkoe JD, Lansbury JJRP. *Biochemistry of Alzheimer's and Prion Disease*; 1999. p. 949-968.
5. Hof PR, Giannakopoulos P, Vickers JC, Bouras C, Morrison, J.H. The Morphologic and Neurochemical Basis of Dementia: Aging, Hierarchical Patterns of Lesion Distribution and Vulnerable Neuronal Phenotype. *Rev. Neurosci*. 1995;6:97-124.
6. Chessell PI. Acetylcholine receptor targets on cortical pyramidal neurones as targets for alzheimer's therapy. *Neurodegeneration*. 1996;5:453-459.
7. Palmer MA. Neurochemical Studies of Alzheimer's disease. *Neurodegeneration*. 1996;5:381-391.
8. Rossor MN, Fox NC, Freeborough PA, Harvey RJ. Clinical Features of Sporadic and Familial Alzheimer's Disease. *Neurodegeneration*. 1996;5:393-397.
9. Oliveira JRM, Zatz M. The study of genetic polymorphisms related to serotonin in alzheimer's disease: a new perspective in a heterogenic disorder. *Braz. J. Med. Biol. Res*. 1999;32:463-467.
10. Andrade FM, Larrandaburu M, Callegari-Jacques SM, Gastaldo G, Hutz MH. Association of apolipoprotein and polymorphism with plasma lipids and alzheimer's disease in a southern brazilian population. *Braz J Med Biol Res*. 2000;33:529-37.
11. Powell LA. On issues pertinent to alzheimer disease and cultural diversity. *Alzheimer disease and associated disorders*. 2002;16:43-5.
12. Ennaceur A, Delacour J. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behav Brain Res*. 1988;31:47-59.
13. Clark RE, Zola SM, Squire LR. Impaired recognition memory in rats after damage to the hippocampus. *J. Neurosci*. 2000;20:8853-60.
14. Baker KB, Kim JJ. Hippocampal plasticity and recognition memory. *Learn Mem*. 2002;9:58-65.
15. Nann AMD. Pyramidal nerve cell loss in alzheimer's disease. *Neurodegeneration*. 1996;5:423-427.
16. Maccioni BR, Muñoz PJ, Barbeito L. The molecular bases of alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Archives of Medical Research*. 2001;32:367-381.
17. Bonelli MR, Aschoff A, Niederwieser G, Heuberger C, Jirikowski G. Cerebrospinal fluid tissue transglutaminase as a biochemical marker for alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*. 2002;11:106-110.
18. Xu G, Gonzales V, Borchelt RD. Rapid detection of protein aggregates in the brains of alzheimer patients and transgenic mouse models of amyloidosis. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. 2002;16:191-195.
19. Arent T. Dysregulation of neuronal differentiation and cell cycle control in alzheimer's disease. *J Neura. Transm Suppl*; 2002. p.77-85.
20. Kawasumi M, Hashimoto Y, Chiba T, Kanekura K, Yamagishi Y et al. Molecular Mechanisms for Neuronal Cell Death by Alzheimer's Amyloid Precursor Protein-Relevant Insults. *Neurosignals*. 2002;11:236-50.
21. Cummings JL. Alzheimer's disease: from molecular biology to neuropsychiatry. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2003;8:31-6.
22. Corrêa OC. Envelhecimento, depressão e doença de alzheimer. *Belo Horizonte*; 1996. p.135-85.
23. Nitsch MR. From acetylcholine to amyloid: neurotransmitters and the pathology of alzheimer's disease. *Neurodegeneration*. 1996;5:477-82.
24. Mattson PM, Mattson PE. Amyloid peptide enhances nail rusting: novel insight into mechanisms of aging and alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews*, 2002;1:327-30.
25. Mattson PM. Methylation and acetylation in nervous system development and neurodegenerative disorders. *Ageing Research Reviews*. 2003;2:329-42.
26. Howlett RD, Jennings HK, Lee CD, Clark GSM, Brown F, Wetzel R, et al. Aggregation state and neurotoxic properties of alzheimer beta-amyloid peptide. *Neurodegeneration*. 1995;4:23-32.
27. Armstrong RA, Winsper SJ, Blair JA. Hypothesis: is alzheimer's disease a metal-induced immune disorder. *Neurodegeneration*. 1995;4:107-111.
28. Csernansky GJ, Miller PJ, Mckeel D, Morris CJ. Relationships among cerebrospinal fluid biomarkers in dementia of the alzheimer type. *alzheimer disease and associated disorders*. 2002;16:144-49.
29. Shinosaki K, Nishikawa T, Takeda M. Neurobiological basis of behavioral and psychological symptoms in dementia of the alzheimer type. *Psychiatry. Clin. Neurosci*. 2000; 54:611-620.
30. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiological Reviews*. 2001;81:741-766.

Enviado em: 23.03.2012

Aceito em: 15.07.2012