



GLOBAL JOURNAL OF MEDICAL RESEARCH: F
DISEASES

Volume 22 Issue 2 Version 1.0 Year 2022

Type: Double Blind Peer Reviewed International Research Journal

Publisher: Global Journals

Online ISSN: 2249-4618 & Print ISSN: 0975-5888

Neuronal Degeneration: Its Neuropathological and Histopathological Aspects as One of the Causes of the Etiology of Alzheimer's Disease

By Eraldo Sales & Benedita Nadia Silva Pereira

Centro Universitário INTA - UNINTA

Abstract- This article aims to propose neuronal degeneration, and its neuropathological and histopathological aspects, as one of the causes of the etiology of Alzheimer's disease. The research had a qualitative approach and a bibliographic review, based on information from the last 10 years in the Scientific Electronic Library Online (SciELO), Digital Library of Theses and Dissertations (BDTD) and Digital Repository of the University of Beira (Ubibliorum) databases., website in general and consultations by reference theorists. The research concluded that there is a relationship between neuronal degeneration as one of the causes of AD etiology, and its histopathological and neuropathological aspects, such as accumulation of senile plaques composed of Ab-amyloid proteins, phosphorization of tau protein, and neurotoxic gases from acetylcholinesterase enzyme.

Keywords: *alzheimer's disease. tau protein. senile plaques. acetylcholine.*

GJMR-F Classification: *NLMC Code: WT 155*



Strictly as per the compliance and regulations of:



© 2022. Eraldo Sales & Benedita Nadia Silva Pereira. This research/review article is distributed under the terms of the Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0). You must give appropriate credit to authors and reference this article if parts of the article are reproduced in any manner. Applicable licensing terms are at <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

Neuronal Degeneration: Its Neuropathological and Histopathological Aspects as One of the Causes of the Etiology of Alzheimer's Disease

Degeneração Neuronal: Seus Aspectos Neuropatológicos E Histopatológicos Como Uma Das Causas Da Etiologia Da Doença De Alzheimer

Degeneración Neuronal: Sus Aspectos Neuropatológicos E Histopatológicos Como Una De Las Causas De La Etiología De La Enfermedad De Alzheimer

Eraldo Sales ^α & Benedita Nadia Silva Pereira ^ο

Resumo- Esse artigo tem o objetivo de propor a degeneração neuronal, e seus aspectos neuropatológicos e histopatológicos, como uma das causas da etiologia da doença de Alzheimer. A pesquisa foi de abordagem qualitativa e de revisão bibliográfica, a partir de informações dos últimos 10 anos nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (Scielo), Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD) e Repositório Digital da Universidade da Beira (Ubibliorum), site em geral e consultas de teóricos de referências. A pesquisa concluiu que há relação entre a degeneração neuronal como uma das causas da etiologia da DA, e seus aspectos histopatológicos e neuropatológicos, como acúmulo das placas de senis compostas pelas proteínas Ab-amilóide, da fosforização da proteína tau, e dos gases neurotóxicos da enzima acetilcolim�estarse.

Palavras-Chave: *doença de alzheimer. proteína tau. placas senis. acetilcolina.*

Abstract- This article aims to propose neuronal degeneration, and its neuropathological and histopathological aspects, as one of the causes of the etiology of Alzheimer's disease. The research had a qualitative approach and a bibliographic review, based on information from the last 10 years in the Scientific Electronic Library Online (Scielo), Digital Library of Theses and Dissertations (BDTD) and Digital Repository of the University of Beira (Ubibliorum) databases., website in general and consultations by reference theorists. The research concluded that there is a relationship between neuronal degeneration as one of the causes of AD etiology, and its histopathological and neuropathological aspects, such as accumulation of senile plaques composed of Ab-amyloid proteins, phosphorization of tau protein, and neurotoxic gases from acetylcholinestarse enzyme.

Keywords: *alzheimer's disease. tau protein. senile plaques. acetylcholine.*

Resumèn- Este artículo tiene como objetivo proponer la degeneración neuronal, y sus aspectos neuropatológicos e histopatológicos, como una de las causas de la etiología de la enfermedad de Alzheimer. La investigación utilizó un enfoque cualitativo y una revisión bibliográfica, basada en información

de los últimos 10 años en la Biblioteca Científica Electrónica en Línea (Scielo), la Biblioteca Digital de Tesis y Disertaciones (BDTD) y el Repositorio Digital de la Universidad de Beira (Ubibliorum), Web en general y consultas por teóricos de referencia. La investigación concluyó que existe una relación entre la degeneración neuronal como una de las causas de la etiología de la EA y sus aspectos histopatológicos y neuropatológicos, como la acumulación de placas seniles compuestas por proteínas amiloides Ab, la fosforización de la proteína tau y los gases neurotóxicos de la acetilcolim�estarse enzima.

Palabras-clave: *enfermedad de alzheimer. proteína tau. placas seniles. acetilcolina.*

I. INTRODUÇÃO

Em 1906, o psiquiatra e neuropatologista alemão, Alois Alzheimer, confirmou que sua paciente Auguste Deter, sofria de uma doença estranha no córtex cerebral manifestada por deficiência progressiva de memória e outros problemas cognitivos e comportamentais. Todavia, foi somente com a morte de Auguste Deter, em 1910, quando examinou seu encéfalo, quando pode confirmar que as neufibrilas, elementos do citoesqueleto, causavam acúmulos e formavam feixes e que gradualmente avançavam em direção à superfície celular, causando assim, a morte dos neurônios.

E a partir desta descoberta, e com o avanço do conhecimento sobre a doença, e através de estudos e pesquisas, chegou-se a confirmação de que DA é uma patologia neurodegenerativa mais frequente associada à idade, cujas manifestações cognitivas e neuropsiquiátricas resultam em deficiência progressiva e incapacitação. A doença afeta aproximadamente 10% dos indivíduos com idade superior a 65 anos e 40% acima de 80 anos. O envelhecimento acompanhado pelas síndromes demenciais é uma realidade que tende a aumentar nos próximos anos e em especial na velhice avançada.

Author ^α ^ο: Centro Universitário INTA – UNINTA.
e-mail: nadia.ester@ymail.com

Projeções de prevalência e incidência indicam que ocorrerá um crescimento mais elevado do número de pessoas com demência no mundo. Estima-se que o número total de pessoas que sofrem de demência mundial é de 35,6 milhões e é previsto que este número quase dobre a cada 20 anos – para 65,7 milhões em 2030 e 115,4 milhões em 2050. O número total de novos casos de demência a cada ano, no mundo, é de quase 7,7 milhões, o que implica um novo caso a cada quatro segundos, uma doença que apaga as memórias e afeta cerca de 1,2 milhão de pessoas no Brasil.

Os estudos tem como objetivo geral apontar a degeneração neuronal, e seus aspectos neuropatológicos e histopatológicos, como uma das causas da etiologia da DA. Justificam-se os estudos sobre a referida temática e dar-se-á por ser um tema de bastante relevância tanto para a ciência, quanto para a população como um todo, pois os estudos dos marcadores neuropatológicos e histopatológicos como uma das causas da etiologia da degeneração da DA, representam um grande avanço, pois espera-se que biomarcadores de qualidade, como APP Δ C31, atraiam mais estudos para validação e representem um novo alvo para o diagnóstico e desenvolvimento terapêutico da DA. A pesquisa de cunho bibliográfico nos permitirá um aprofundamento maior da temática, a partir de informações nos últimos 10 anos nas bases de dados plataformas Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD) e Repositório Digital da Universidade da Beira (Ubibliorum), site em geral, e em literaturas de autores pertinentes sobre o assunto.

II. METODOLOGIA

A pesquisa teve cunho qualitativo com delineamento bibliográfico do tipo Revisão de Literatura Integrativa e descritiva, considerando o objetivo principal de conhecer a degeneração neuronal, e seus aspectos neuropatológicos e histopatológicos, como uma das causas da etiologia da doença Alzheimer, a partir de trabalhos publicados sobre o tema. Esse método possibilita a análise de estudos já realizados, de modo que seja possível, além de uma busca e levantamento da literatura existente sobre uma determinada temática, a análise crítica dos estudos incluídos (SOUZA, SILVA & CARVALHO, 2010). Além disso, a revisão integrativa permite a síntese de conhecimento e a reflexão sobre a aplicabilidade de resultados dos estudos significativos publicados, sendo realizada a partir do cumprimento de algumas etapas, sendo elas: 1. elaboração da pergunta norteadora para o levantamento bibliográfico; 2. elaboração dos critérios de inclusão/exclusão; 3. escolha dos descritores e 4. escolha das bases de dados na prática (SOUZA, SILVA & CARVALHO, 2010). Desse modo, pretende-se, com tal metodologia, estabelecer maiores conhecimentos

sobre a degeneração neuronal, e seus aspectos neuropatológicos e histopatológicos, como uma das causas da etiologia da doença Alzheimer, nos casos de Alzheimer o embasamento para práticas clínicas e interventivas concretas por partedos profissionais.

Com intuito de responder à pergunta “Qual é o impacto da degeneração neuronal, e seus aspectos neuropatológicos e histopatológicos, como uma das causas da etiologia da doença Alzheimer?”, essa revisão de literatura foi elaborada por meio de registros, organização e análise de dados bibliográficos – aspectos que permitem uma maior compreensão e interpretação crítica sobre o assunto. As plataformas de busca utilizadas foram Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD) e Repositório Digital da Universidade da Beira (Ubibliorum), site em geral, e em literaturas de autores pertinentes sobre o assunto.

Os descritores utilizados foram “degeneração neuronal” and “Alzheimer”, de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Os critérios de inclusão foram: textos em formato de artigo científico, publicações em português, inglês e espanhol sem limitação de recorte temporal, sendo excluídos, portanto, os demais tipos de formatos textuais como livros, teses, dissertações, resenhas ou artigos que não apresentavam como assunto principal a tematicabuscada.

Primeiramente, foi realizada a busca dos artigos a partir dos descritores (palavras-chave) escolhidos, para, posteriormente, executar a leitura prévia dos títulos e resumos dos mesmos, de forma a identificar e selecionar apenas aqueles relacionados à área de conhecimento abordada. Logo depois, os artigos foram lidos na íntegra entre os dias 6 e 15 de maio de 2018, com objetivo de fazer as articulações e reflexões sobre a discussão do presente trabalho.

A partir da busca inicial por meio dos descritores foram encontrados 33 artigos. Desse total, apenas 18 artigos foram selecionados após a utilização dos critérios de inclusão e exclusão por meio da leitura do idioma, do título e do resumo. Além disso, foram excluídos os artigos que eram duplicados, ou seja, estavam presentes em mais de uma plataforma de busca, e os que não estavam disponíveis de forma gratuita para *download* e leitura na íntegra.

Os dados coletados foram interpretados a partir do método da Análise de Conteúdo da Bardin (2010). Pode ser entendida como uma metodologia de pesquisa usada para descrever e interpretar o conteúdo de toda classe de documentos e textos. A análise de conteúdo se assenta, de modo implícito, na crença de que a “categorização (passagem de dados em bruto a dados organizados) não introduz desvios (por excesso ou por recusa) no material, mas que dar a conhecer índices invisíveis, ao nível dos dados em bruto” (BARDIN, 2010, p. 147).

A partir da análise os dados foram organizados nas seguintes categorias analíticas: 1. Aumento da degeneração neuronal; 2. Aspectos neuropatológicos; 3. Histopatológicos como uma das causas da etiologia da doença de Alzheimer. Os resultados serão apresentados a partir desses pontos.

III. RESULTADOS

Os artigos selecionados neste estudo estão veiculados com a língua portuguesa, inglesa e

espanhola. Para contemplar esse estudo foram escolhidos 18 artigos publicados no ano de 2018. Ao analisar o delineamento da pesquisa, verificou-se que 15 desses estudos utilizaram-se da abordagem metodológica qualitativa e dois da metodologia mista (qualitativa- quantitativa).

A seguir, apresenta-se o resumo das publicações incluídas na revisão integrativa, com base na distribuição dos estudos.

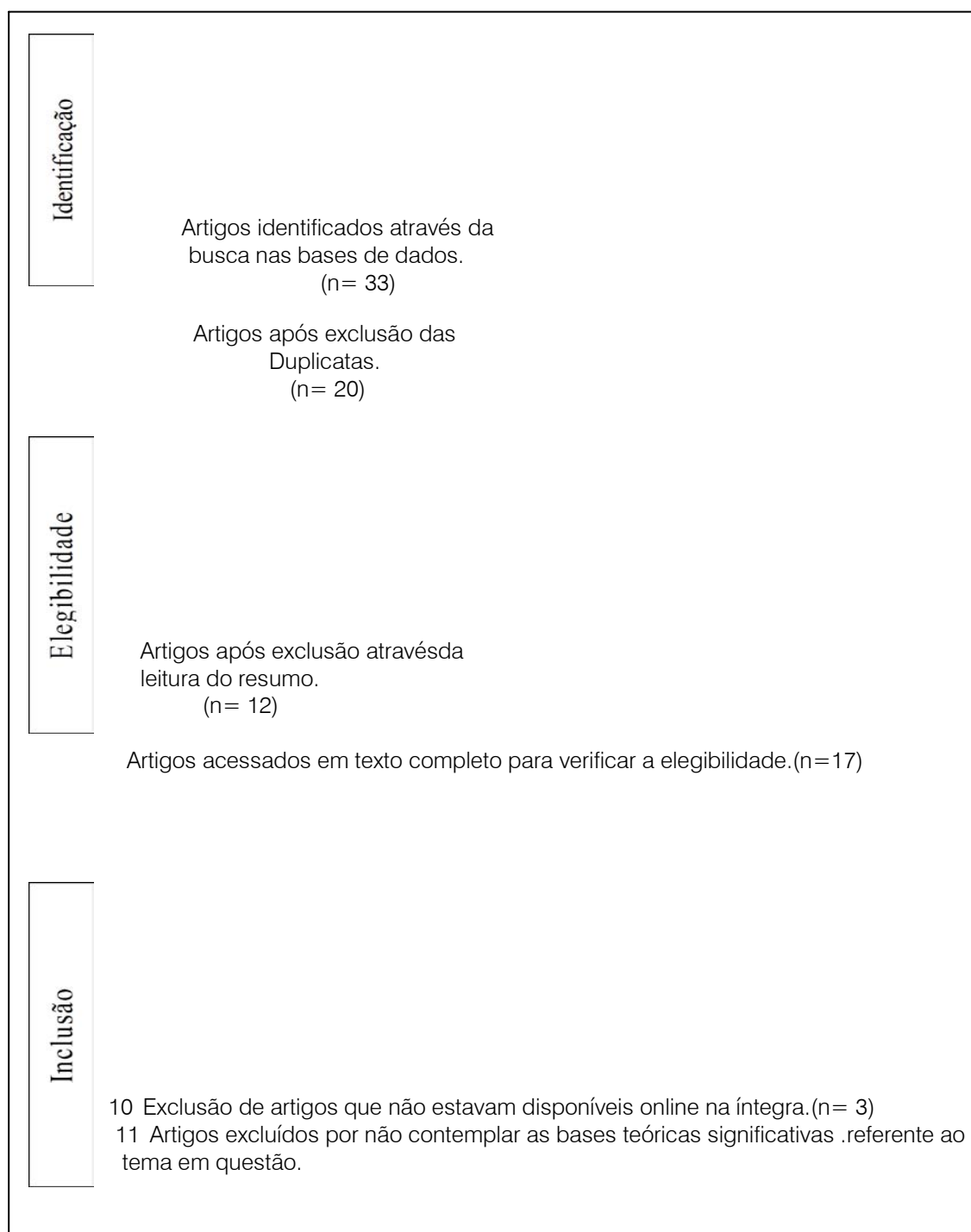


Figura 1: Artigos selecionados

IV. DISCUSSÃO

A pesquisa nas bases de dados sinalizou que existem muitos estudos acerca do tema investigado. Conclui-se que os artigos selecionados para essa revisão bibliográfica trazem informações relevantes sobre a relação entre conhecer a degeneração neuronal, e seus aspectos neuropatológicos e histopatológicos, como uma das causas da etiologia da doença Alzheimer.

Observou-se que, apesar de alguns artigos não destacarem, enquanto objetivo principal, a relação estreita entre degeneração neuronal, e seus aspectos neuropatológicos e histopatológicos, como uma das causas da etiologia da doença Alzheimer estes contribuíram no embasamento teórico e na coleta de dados sobre degeneração neuronal como uma das causas da etiologia da doença Alzheimer. Além disso, os estudos também permitiram compreender a relação entre ambos.

a) *Placas senis e os emaranhados neurofibrilares*

O evento central na patogenia da maioria das demências neurodegenerativas é a agregação anormal de proteínas. Depósitos extracelulares de peptídeo beta-amiloide (A β) das placas senis e os emaranhados neurofibrilares neuronais representam marcadores histopatológicos associados à neurodegeneração com deterioração cognitiva em idade avançada. Mais de um século se passou desde sua descoberta e essas características neuropatológicas ainda são reconhecidas como os marcadores principais da doença (BELCAVELLO, 2014).

As características histopatológicas da DA, como placas senis, são produzidas por uma deposição no cérebro humano de fibrilas de peptídeo o b amiloide, um fragmento derivado por processo proteolítico da proteína precursora amiloide, que ativam as células da glia, como a micróglia 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 (GUZEN, et. al.; 2010).

As placas senis β -amiloides se desenvolvem primeiro no neocórtex seguidas pelo alcéolo e depois pelo suncórtex, e a progressão de sua aparência geralmente corresponde a regiões cerebrais funcional e anatomicamente acopladas 21-23. Os emaranhados neurofibrilares surgem primeiro no locus coeruleus e nas áreas encefinais / límbicas do cérebro, e depois se espalham para regiões neocorticais interconectadas.

Desde a descoberta da DA, é reconhecido que os sintomas da doença podem ser associados ao desenvolvimento de inúmeras lesões filamentosas intraneuronais e extracelulares no córtex límbico, assim como no córtex cerebral. Agregados anormais de

fibras citoplasmáticas ocorrem tanto nos corpos celulares neuronais, envolvendo os emaranhados neurofibrilares, quanto nos axônios e dendritos. (FALCO et al., 2016).

E, juntamente com a presença das neurites distróficas, há também outro importante sinal histopatológico na DA: a difundida presença de placas e agregados, formados principalmente pelo peptídeo A β , na porção extracelular do tecido cerebral, onde existem as diferenças entre um neurônio saudável e um neurônio característico de um paciente com DA.

A explicação da cascata amiloida teve origem a partir da descoberta da existência de uma variante da doença DA que possuía herança autossômica, a partir de uma mutação no gene que codifica APP e nas presenilinas o que aumenta a produção do peptídeo A β , evento suficiente para desenvolver a doença.

E, essa descoberta foi confirmada em 1992, por Hardy e Higgins, quando colocaram as fibrilas insolúveis no peptídeo A β como as primeiras espécies tóxicas na doença de Alzheimer, e a formação dos emaranhados neurofibrilares, perda sináptica e morte das células neuronais como um evento secundário. (MENEGETTI, 2014).

O trabalho que, pela primeira vez, propôs a sequência de eventos denominada "hipótese da cascata amiloide" postulava que o peptídeo A β e/ou os produtos de clivagem da sua proteína precursora, uma glicoproteína integral denominada proteína precursora amiloide (APP), são neurotóxicos e podem levar à formação das placas senis, resultando em morte celular.

No cérebro dos sujeitos com a doença do Alzheimer, observa-se grande quantidade de depósitos amiloides, também denominados de placas senis, que se formam por acumulação de um pedaço de proteína peptídeo amiloide na parte externa dos neurônios. (BABALLEYDIER, 2017).

As deposições de origem amiloide (peptídeo A β) ao serem encontradas em pequenas quantidades em cérebros de idosos saudáveis, descobriu-se então, que à produção deste tipo de peptídeo era uma das variantes central na patologia da DA.

E essa comprovação foi ainda mais fortalecida, devido à descoberta de que pacientes com trissomia do cromossomo 21 (síndrome de Down) apresentavam também depósitos de A β no final da infância ou no início da idade adulta e, posteriormente, desenvolviam as características neuropatológicas clássicas da doença DA, quando atingiam por volta de quarenta anos, devido à localização do gene que codifica a APP, justamente no cromossomo 21 (CORREA 2012).

A hipótese da cascata amiloida tem recebido suporte a partir de estudos genéticos com casos da forma familiar da doença DA, nos quais mutações tanto na APP quanto nas presenilinas (PS)

têm mostrado aumento na produção da substância A β . (MENEGHETTI, 2014).

A formação do peptídeo A β , composto de 40-42 aminoácidos, é o resultado da digestão da APP, que aparenta ter função fisiológica fundamental com relação aos fenômenos de neuroplasticidade. Observou-se que diversos fragmentos com funções fisiológicas e fisiopatológicas são gerados a partir dessa proteína precursora (Rev. Assoc. Med. Bras, 1997). A PPA parece exercer papel importante na facilitação do crescimento neuronal, na sobrevivência da célula e na regulação da atividade da proteína G₀, além de sua função reconhecida de adesão entre células e entre o neurônio e matriz cerebral. (Rev. Assoc. Med. Bras, 1997).

A PPA tem características estruturais semelhantes às proteínas de membrana: um extenso seguimento extracelular amino terminal e um curto seguimento intracelular carboxil terminal. As placas senis e o emaranhado neurofibrilar intraneural envolvidos em alterações nos processos neuríticos e células gliais são as características mais importantes na DA (GUZEN, et. al., 2010).

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, que 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 (GUZEN, et. al.; 2010).

Assim, as características histopatológicas presentes no parênquima encefálico de pacientes portadores da doença DA incluem depósitos fibrilares amiloidais localizados nas paredes dos vasos sanguíneos, associados a uma variedade de diferentes tipos de placas senis (SERENIKI; VITA., 2008).

Com o advento da microscopia eletrônica, na década de 1960, Michael Kidd e Robert Terry, foram capazes de descrever as lesões ultraestruturais que caracterizam a doença: placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares na DA (SELKOE, 2001).

V. RESULTADOS

a) Proteína tau e a fosforização dos microtúbulos

A DA é também caracterizada como uma neuropatologia, devido ao seu marcador, a morte neuronal, teoria esta que prorroga a existência da unidade básica do sistema nervoso, o neurônio. A teoria neuronal foi proposta e formulada nas últimas décadas do século XIX, pelo histologista Santiago Ramon y Cajal (1852 – 1934), que a formulou em oposição à proposta de que o tecido nervoso é constituído por redes contínuas formadas por células nervosas. (FERREIRA, 2017).

Santiago Ramón y Cajal usando a técnica de coloração histológica desenvolvida pelo seu contemporâneo Camilo Golgi, chegou à conclusão de que o sistema nervoso é composto por bilhões de neurônios distintos e que estas células se encontram polarizadas. Ou seja, ele sugeriu que os neurônios em vez de formarem uma teia contínua se comunicam entre si através de ligações especializadas chamadas sinapses. (SABBATINI, 2003).

Santiago Ramon se opôs a Camilo Golgi que defendeu o ponto de vista de que os processos ou neuritos de diferentes células estão fundidos uns aos outros, formando um retículo contínuo, ou rede, semelhante ao que acontece com as artérias e veias do sistema circulatório. De acordo com a explicação reticularista, o encéfalo é uma exceção à teoria celular, a qual afirma que a célula individual é uma unidade de funcional elementar de todos os tecidos animais (CONNORS, et al., 2002).

Os avanços científicos no restante do século XIX levaram à chamada doutrina neuronal, que se estabeleceu graças aos resultados de um trabalho notável desenvolvido pelo anatomista espanhol Santiago Ramon y Cajal (1852-1934), com base nas técnicas histológicas desenvolvidas pelo anatomista italiano Camillo Golgi (1843-1926) (BEAR, et al., 2002).

Outro trabalho de Santiago Ramon, que fundamentou ainda mais a teoria neuronal, foi a lei da polarização dinâmica, que pode ser expressa pelo enunciado “os dentritos transportam impulsos nervosos em direção ao corpo celular (impulsos nervosos celulipetos), enquanto que, os axônios propagam a informação nervosa no sentido de afastamento do corpo celular (sentido celulifigo)” (FERREIRA, 2017).

Assim, ele transformou a hipótese na doutrina do neurônio, confirmando que a unidade individual do sistema nervoso é o neurônio. Mais tarde, a microscopia eletrônica mostrou que uma membrana plasmática envolve completamente cada neurônio, reforçando a teoria de Cajal, e enfraquecendo a teoria reticular de Golgi.

Em síntese, a teoria neuronal pode ser designada pela proposição da existência individualizada das células nervosas (neurônios) e as conexões que suas expansões (dentritos e axônios) estabelecem com outros elementos nervosos por contato.

Mas qual o processo molecular e bioquímico que contribui para o mecanismo da morte neuronal, da perda sináptica, efetuada pela fosforização dos microtúbulos proteína tau?

As proteínas tau são proteínas que estabilizam os microtúbulos, que são estruturas proteicas que fazem parte do citoesqueleto nas células, ou seja, são filamentos formados pela polimerização de proteínas tubulina e almetralopina. Eles formam um substrato



onde proteínas motoras celulares (Dineínas e Cinesinas) podem interagir e assim, são usados no transporte intracelular. (VIKIPÉDIA, 2018).

A Tau tem também como função facilitar a polimerização da tubulina na célula, de maneira que se formem os microtúbulos. Nos emaranhados neurofibrilares a agregação de Tau ocorre pela fosforilação irreversível sofrida por essa proteína.

Os microtúbulos são caracterizados por longos filamentos proteicos semelhantes a tubos, e são importantes no momento da divisão celular, locomoção, na morfologia e em outros processos (OLIVEIRA, 2010). Ou seja, como um dos principais componentes do citoesqueleto, os microtúbulos, estão envolvidos na manutenção da morfologia neuronal e na formação dos prolongamentos axonais e dendríticos. (PINHEIRO, 2010).

No que se refere ao sistema nervoso os 27 microtúbulos são componentes importantes nos axônios, onde tem função no transporte de neurotransmissores (SCHMITT et al, 1968).

A proteína Tau foi descoberta em meados dos anos 70 através de estudos sobre fatores necessários para a formação dos microtúbulos. Quando foi possível distinguir que há pelo menos seis espécies moleculares de proteína Tau encontradas em células humanas. O gene que codifica a proteína Tau se encontra no cromossomo 17 e produz um RNAm, que se processa dando lugar até seis isoformas diferentes. (OLIVEIRA, 2012).

Todas estas isoformas da proteína Tau são produtos de um único gene, porém a diferença entre estas seis isoformas se dá pelo processo de splicing durante a transcrição do RNAm (LEE et al., 1988; GOEDERT, et al., 1989) ou por fosforilação em diferentes níveis (ANCOS et al., 1993).

Em 1977 descobriu-se que a proteína tau era uma fosfoproteína e possuía principais funções conhecidas, a sua capacidade de promover a associação e manter a estrutura dos microtúbulos. Estas funções são reguladas pelo seu nível de fosforilação. Ainda, a subunidade proteica principal dos emaranhados neurofibrilares/filamentos, só foram identificados como proteína tau e associada a microtúbulos, em 1986 por Western Blot. Pois, neste mesmo ano, demonstrou-se que, na DA, a tau se encontra anormalmente hiperfosforilada e, deste modo, polimerizada em PHF (PINHEIRO, 2010).

Vários estudos demonstraram que a hiperfosforilação reduz a capacidade de a Tau estabilizar os microtúbulos, comprometendo a dinâmica microtubular afetando o transporte intraneuronal, resultando em efeitos deletérios sobre diversos processos celulares. Pois todos os defeitos na proteína Tau alteram o transporte axonal, fatores vitais e necessários para a manutenção da homeostase neuronal (PINHEIRO, 2011).

Além disso, a Tau hiperfosforilada compromete o transporte axonal e o metabolismo das sinapses, causando disfunções que resultam em perda de viabilidade celular, colapso do citoesqueleto microtubular e morte neuronal (GUIMARÃES, 2009).

A hiperfosforilação da Tau favorece a formação de agregados, bloqueando o tráfego intracelular de proteínas neurotróficas e outras proteínas funcionais, e resultando em perda ou declínio no transporte axonal ou dendrítico nos neurônios.

Estudos cinéticos in vitro demonstram que os resíduos Ser 199/202 estão entre os locais de fosforilação críticos da proteína Tau, onde convertem a molécula Tau a uma molécula que sequestra outras proteínas Tau formando os emaranhados neurofibrilares (ALONSO, et al., 2004).

Evidências experimentais indicam que a excitação de receptores colinérgicos muscarínicos está associada à fosforilação da proteína Tau. A ativação destes receptores resulta em ativação de uma proteína quinase C, que por sua vez conduz à inativação da proteína quinase GSK-3, responsável pela fosforilação da proteína Tau (CALIMAN et al., 2005).

Quando fosforilada por quinases, a proteína tau se desliga do microtúbulo, desestabilizando-o e promovendo a morte neuronal. (adaptado de http://www.emdmillipore.com/html/cbc/alzheimers_disease_tau_antibodies_proteins.htm).

Sendo assim, a proteína Tau, na sua forma hiperfosforilada, não funciona para a célula, pois é tóxica para o ambiente celular e teria que ser reparada (desfosforilada) ou sujeita a degradação.

A fosforilação da Tau, em seus sítios específicos de ligação é o que garante seu funcionamento normal (MONTEIRO et al., 2011), sendo que sua fosforilação inapropriada resulta em disfunção e menor viabilidade celular. Segundo Lee et al. (2001) e Monteiro et al. (2011), todas as doenças neurodegenerativas envolvidas com a proteína Tau apresentam esta proteína anormalmente fosforilada. Evidências experimentais indicam que a excitação de muscarínicos está associada à fosforilação da proteína Tau. A ativação destes receptores resulta em ativação de uma proteína quinase C, que por sua vez conduz à inativação da proteína quinase GSK-3, responsável pela fosforilação da proteína Tau (CALIMAN et al., 2005).

VI. DISCUSSÃO

a) A enzima acetilcolinesterase e a degeneração neuronal

Um dos episódios mais interessantes da história das Neurociências é o de Otto Loewi, que trabalhando na Áustria na década de 1920, onde mostrou definitivamente que a transmissão sináptica entre o nervo e o coração é mediada quimicamente. O

coração recebe dois tipos de inervação: um aumenta o batimento cardíaco e outro o diminui. O último tipo de inervação é feito pelo nervo vago. Loewi isolou um coração de rã com a inervação vagal intacta, estimulou o nervo eletricamente e observou separadamente a redução dos batimentos cardíacos. A demonstração crucial de que este efeito era mediado quimicamente veio quando Loewi pegou a solução que banhava o coração e a aplicou sobre o outro coração isolado, observando a redução do batimento deste também. A ideia para este experimento ocorreu a Loewi em um sonho, como ele mesmo conta (PARADISO, et. al., 2002).

"Na noite de domingo de Páscoa, em 1921, acordei, acendi a luz e fiz algumas anotações em uma pequena tira de papel. Então adormeci novamente. Às 6 horas da manhã ocorreu-me que eu havia escrito alguma coisa muito importante, mas não fui capaz de decifrar os rabiscos. Aquele domingo foi o mais desesperado dia em toda a minha vida científica. Na noite seguinte, porém, acordei às 3 horas e lembrei o que era. Dessa vez, não corri nenhum risco: fui imediatamente ao laboratório fazer o experimento com corações de rãs, conforme descrito, e às 5 horas da manhã a transmissão química do impulso nervoso estava conclusivamente provada. Uma consideração mais cuidadosa durante o dia rejeitaria, sem dúvida, esse tipo de experimento que executei, porque pareceria muito improvável que, se o impulso nervoso liberasse um transmissor químico, ele o fizesse não apenas em quantidade suficiente para alterar o órgão efector, neste caso, o coração, mas, de fato, o fizesse em tal excesso que ele poderia escapar parcialmente para o fluido que banhava o coração, podendo, portanto, ser detectado. Apesar de todo o conceito noturno do experimento ser baseado nessa eventualidade, o resultado provou ser positivo, contrariando a expectativa (LOEWI, 1953 p.33,34).

O composto ativo, ao qual Loewi chamou *vagusstoff* (algo assim como "vagoessência"), veio a ser a acetilcolina. A acetilcolina é também o neurotransmissor nas sinapses entre os nervos e os músculos esqueléticos. Aqui diferentemente do efeito no coração, a acetilcolina causa excitação e contração do músculo (BEAR, 2002). A acetilcolina (ACo) é o transmissor na junção neuromuscular e, portanto, sintetizado por todos os neurônios motores na medula espinhal e no tronco encefálico.

Assim, a primeira molécula identificada como um neurotransmissor por Otto Loewi, em 1920, foi a acetilcolina ou ACo. Para descrever as células que produzem e liberam ACo, o farmacologista Henry Dale introduziu o termo colinérgico. Dale denominou noradrenérgicos os neurônios que usam o neurotransmissor aminérgico noradrenalina (NA, também denominada norepinefrina). A conversão de

usar o sufixo érgico continuou quando os transmissores adicionais foram identificados. (BARLOW, et. al., 2002).

Em 1936, Henry Dale e Otto Loewi partilharam um prêmio Nobel pela investigação pioneira sobre a neurotransmissão química e em particular pela descoberta e caracterização funcional do primeiro neurotransmissor identificado, a ACh.

Vários são já os neurotransmissores conhecidos, mas o primeiro a ser descoberto no cérebro foi a Acetilcolina, e também no sistema nervoso periférico. Este neurotransmissor está associado à aprendizagem e à memória. Uma vez produzida, a ACh é armazenada em células cerebrais e libertada na fenda sináptica através de um estímulo. Na DA, verifica-se uma diminuição de ACh disponível devido a uma diminuição da sua síntese (PINHEIRO, 2011)

A Colina-O-Acetil-Transferase (ChAT) é uma enzima responsável pela síntese da Ach a partir de acetil-coenzima e colina. A gliccerofosforilcolina, a fosforilcolina e a fosfatidilcolina geram a colina que é utilizada como substrato e transportada para o SNC através da circulação sanguínea. Assim, as fontes de colina para a síntese de Ach provêm da circulação, além da sua recaptação após a liberação e degradação desse neurotransmissor (VENTURA 2009).

Em 1914, Dale classificou as ações da Ach em muscarínicas e nicotínicas. Essa classificação foi baseada nos subtipos de receptores colinérgicos capazes de se ligar à nicotina e à muscarina, respectivamente, e que respondem à ativação colinérgica com alta afinidade. (BEAR, et. al., 2009).

A maioria das eferências colinérgicas, partes do prosencéfalo basal, área formada por centenas de neurônios localizados nos núcleos septal medial, banda diagonal, substância innominata basal de Meynert (TELES, 2015).

E são eles que fornecem a intervenção colinérgica para o hipocampo, e o núcleo basal de Meynert, que provê a maior parte da inervação colinérgica para o neocórtex, que se projetam para o hipocampo, neocórtex, partes do córtex límbico e amígdala modulando as funções cognitivas (CONNORS, 2002).

Segundo (BEAR et. al.; 2002), existem dois importantes sistemas colinérgicos modulatórios de projeção difusa no encéfalo, um dos quais é chamado complexo prosencéfalo basal; e o segundo é o de complexo pontomesencefalo-tegmental, onde estão incluídas as células da ponte e do tegmento mesencefalo que utilizam ACo. (PARADISO, et. al.; 2002).

Assim como os sistemas noradrenérgico e serotoninérgico, o complexo prosencefálico basal também pode ter um papel especial no aprendizado e na formação da memória. (BEAR, 2002).

Ainda segundo BEAR. et, al.; 2002), o segundo sistema denominado de complexo pontomesencefalo-tegmental, é responsável pela inclusão das células da ponte e do tegmento mesencefálico que utilizam ACo. Este sistema atua principalmente no tálamo dorsal onde, juntamente com os sistemas noradrenérgico e serotoninérgico, regula a excitabilidade de núcleos re-transmissores ou relés sensoriais. (CONNORS, 2002).

E o interesse por essas regiões, de acordo com (PARADISO, et. al.; 2002) tem sido impulsionado pela descoberta de que são nestas regiões que estão as primeiras células a morrer durante a evolução da DA, que é caracterizada por uma perda progressiva e profunda das funções cognitivas (BEAR, et.al., 2002).

A importância da função colinérgica nos processos de aprendizagem e memória é conhecida desde o início da década de 70, e as pesquisas a respeito da importância do sistema colinérgico na DA demonstraram diversas características, como a diminuição na concentração da colina acetiltransferase (ChAT), enzima responsável pela síntese da acetilcolina (ACh), no córtex e no hipocampo, assim como uma redução variável dos neurônios colinérgicos localizados no núcleo basal de Meynert. (DAVIS, et. al., 2016).

Foi a descoberta inicial da neurotransmissão colinérgica que conduziu à "Hipótese Colinérgica", elaborada por vários investigadores. (Esta hipótese abrange várias funções cerebrais e disfunções, desde desordens afetivas, como a depressão, a esquizofrenia, e o delírio, à regulação do sono e danos cerebrais traumáticos PINHEIRO, 2011).

Isto ocorreu durante os anos 70 e 80, quando a ideia anterior foi aplicada à examinação de amostras do cérebro de doentes com DA, e assim a Hipótese Colinérgica atingiu o seu auge. Esta hipótese sugere que a perda selectiva de neurônios colinérgicos na DA resulta de um défice relativo da ACh em regiões específicas do cérebro que medeiam as funções de aprendizagem e memória.

Neurônios colinérgicos também produzem a enzima acetilcolinesterase (ACoE), degradadora de (ACo) . A (ACoE) é secretada na fenda sináptica e está associada às membranas dos terminais axonais colinérgicos.

A ACoE degrada ACo em colina e ácido acético. Isto acontece muito rapidamente, pois a ACoE possui uma das taxas catalíticas mais rápidas dentre as enzimas conhecidas (PINHEIRO, 2011).

Assim, a ACoE, sendo o alvo de muitos gases neurotóxicos e inseticidas, inibi a ACoE, gerando a quebra da ACo, prejudicando a transmissão em sinapses colinérgicos, e em muitos casos, provocando a diminuição significativa desta enzima com a idade, associando-se a perda neuronal.

VII. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos e as pesquisas têm avançados na direção da busca da compreensão e do entendimento sobre os mecanismos histopatológicos e neuropatológicos da DA, e mesmo assim, a explicação da degeneração neuronal como uma das causas da DA, ainda sofre muita incompreensão no campo da ciência.

Todavia, os achados da revisão de literatura delimitada neste artigo, demonstraram que, desde a descoberta da DA, em 1906, por Aloís Alzheimer, depois de um século ter se passado, essas características histopatológicas e neuropatológicas ainda são reconhecidas como os marcadores principais da doença.

E a perpetuação desses marcadores, atualmente, tem vindo principalmente do campo da neurociência, através de pesquisas e das técnicas do campo da imagiologia. E um dele é o exame precoce que é o de análise do líquido cefalorraquidiano, para identificar a presença de beta amilóides ou da proteína tau, tanto do total de proteínas como a concentração tau fosforizadas, pois este exame proteico, realizado através da punção lombar, pode prever o aparecimento de Alzheimer com sensibilidade entre 94 e 100%.

Sendo a DA, uma doença grave de comprometimento cerebral das funções cognitivas e comportamentais, considerando que, atualmente, não existem evidências conclusivas que permitam apoiar qualquer medida em concreto para a prevenção do Alzheimer, embora os fatores de riscos cardiovasculares, como a hipercolesterolemia, hipertensão arterial, diabetes ou tabagismo estejam associados a um maior risco de desenvolver a DA, o tratamento não diminui a DA.

Em 1906, Alois Alzheimer deixou o seu legado, e já se passou um século, projeções de prevalência e incidência indicam que ocorrerá um crescimento mais elevado do número de pessoas com demência no mundo. Estima-se que o número total de pessoas que sofrem de demência mundial é de 35,6 milhões e é previsto que este número quase dobre a cada 20 anos – para 65,7 milhões em 2030 e 115,4 milhões em 2050. Por isso, justificam-se os estudos sobre a referida temática, para que a ciência continue sendo atraída, através de pesquisas e estudos, para validação e represente um novo alvo, para a compreensão da DA, sua prevenção, aperfeiçoamento de diagnóstico precoce, tratamento eficaz e sua cura.

REFERENCES RÉFÉRENCES REFERENCIAS

1. ALBERTS, BRUCE. A biologia molecular da célula. Disponível no site: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20458069>. São Paulo, acesso em 15 de maio de 2018.

2. ALMEIDA, O. P. Biologia molecular da doença de Alzheimer: uma luz no fim do túnel? Rev. Assoc. Med. Bras. São Paulo, vol.43 n.1. p. 77-81. Jan./Mar. 1997.
3. BARLOW, D. H.; DURAND, V. M.; Demência do tipo de Alzheimer. In: . Psicopatologia: Uma Abordagem Integrada. 2. ed. São Paulo: Cenagage, 2008. p. 23 – 133; 141 - 159; 497 – 517; 631-644.
4. BARRETO, D. L. T.; SOUZA, N. M. T.; BARROSO, B.; NOGUEIRA, D. R. A Doença de Alzheimer e seus efeitos fisiológicos no organismo. Anais Cieh. João Pessoa, v. 2, n. 1. p.1-7, 2015.
5. BARDIN, Laurence. Análise de conteúdo. 4ª. ed. Lisboa: Edições 70, 2010.
6. BEAR, M. F; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. Neurônios e Glia. In: . Neurociências Desvendando o Sistema Nervoso. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2002, p. 23 – 37.
7. BELCAVELLO, L. Estudo genético e de instabilidade genômica da doença Alzheimer em pacientes de Vitória – ES. 94f. Tese (Doutorado em Biotecnologia, ênfase em saúde). Universidade Federal Do Espírito Santo. Rede Nordeste de Biotecnologia, Vitória – ES, 2014
8. DALGALARROMBO, P. Demências. In: Psicopatologia e Semiologia dos Transtornos Mentais. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008, p. 376 – 388.
9. DE FALCO, A. D; CUKIERMAN, D. S.; DAVIS, R. A. H.; REY, A. N. Doença de Alzheimer: Hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. Rev. Química Nova. Rio de Janeiro, v. 39, n. 1. p. 63-80, 2016.
10. DE SOUZA, L. C.; TEIXEIRA, A. L. Neuropsicologia das demências. In: FUENTES, D.; DINIZ, L. F. M.; DE CAMARGO, C. H.; COSENGA, R. M. Neuropsicologia teoria e prática (org.). 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014, p. 321 – 330.
11. DAMÁSIO, A. R. A revelação do cérebro de Gage. In: O erro de Descartes: emoção, razão e o cérebro humano. 3. ed. São Paulo, 2012, p. 39 – 87.
12. FERREIRA, F. R. M. A teoria neuronal de Santiago Ramon y Cajal. 419f. Tese (Doutorado em Psicologia) – Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo, 2013.
13. FRIDMAN, C; GREGÓRIO P. S.; DIAS NETO. E; OJOPI, E. P. B. Alterações genéticas na doença de Alzheimer. Revista de Psiquiatria Clínica. São Paulo, v. 31, n.1, p. 19-24, 2004.
14. GUZEN, P. F.; CAVALCANTI, P. L. R. J. Influência das Proteínas Beta Amiloide e Tau na doença de Alzheimer. João Pessoa, Facene/Famene 10(1): 57-60, 2010.
15. LIMA, T. Z. Estudos sobre a patogênese e tratamento da Doença de Alzheimer. 93f. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, 2010.
16. KREUTZ, F. Efeito do Peptídeo B-Amiloide sobre a Biossíntese de Gangliosídios e Avaliação da Atividade Neuroprotetora do GM1. 62f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) – Universidade do Rio Grande do Sul, 2010.
17. LIMA, T. Z. de. Estudos sobre a patogênese e tratamento da Doença de Alzheimer. 2010. 93 f. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, 2010.
18. LUCIANO, B. Estudo genético e de instabilidade genômica da doença Alzheimer em pacientes de Vitória – ES. 94f. Tese (Doutorado em Biotecnologia com ênfase em saúde). Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2014.
19. MARTELLIA, A; MARTELLIB. F.P. Alterações Cerebrais e Análise Histopatológica dos Emaranhados Neurofibrilares na Doença de Alzheimer. São Paulo. UNICIÊNCIAS, v. 18, n. 1, p. 45-50, Jun. 2014
20. MENEGHETTI, A. B. Avaliação dos Mecanismos envolvidos na Toxicidade de Oligômeros do Peptídeo B-Amiloide em Cultura Organotípica de Hipocampo de Ratos. 82f. Dissertação (Mestrado em Bioquímica) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2014.
21. OJOPI, E. P.B.; BERTOCINI, A.B. DIAS NETO, E.; Apolipoproteína E e a doença de Alzheimer. Revista de Psiquiatria Clínica. São Paulo. v. 31. n. 1. p. 26-33, 2004.
22. OLIVEIRA, A, S. A de. Efeito modulatório dos receptores nicotínicos sobre a degradação de isoformas tóxicas da proteína tau: importância para a doença de Alzheimer. 91f. Dissertação (Mestre em Biossistema). Universidade do ABC, Santo André, 2012.
23. PAULA, V. J. R; GUIMARÃES, F. M.; FORLENZA, O. V. Papel da proteína Tau na fisiopatologia da demência frontotemporal. São Paulo. Revista de psiquiatria clínica. vol.36 n. 5, 2009.
24. PEREIRA, P. M. C. M. Doença de Alzheimer: Perspectivas de tratamento. 38f. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Universidade da Beira Interior Ciências da Saúde, Covilhã, 2013.
25. PINHEIRO, S. I dos S. Efeito do óxido na proteína tau: implicação na doença de Alzheimer. 62f. Dissertação (Mestrado em Bioquímica). Universidade da Beira Interior Covilhã, 2010.
26. PINHEIRO, S. M. M. Desenvolvimento de métodos para estudo de inibidores da acetilcolinesterase (Tratamento sintomático da Doença de Alzheimer). 82f. Dissertação (Mestrado em Bioquímica). Universidade de Lisboa. Faculdade de Ciências. Lisboa, 2011.
27. RIBEIRO, C. F. Doença de Alzheimer: A principal causa de demências nos idosos e seus impactos na vida dos familiares e cuidadores. 59f. TCC

(Curso de especialização em atenção básica na saúde da família) – UFMG, Belo Horizonte, 2010.

28. SERENIKIL, A.; VITAL, M. A. B. F.; A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. Revista de Psiquiatria. Curitiba, v. 30, n.1 suplemento. 2008.
29. TELES, M. Relação entre o sistema colinérgico e a formação cognitiva após treino semanal de atenção em camundongos infundidos cronicamente com peptídeo de B- amiloide. 58f. Dissertação (Mestre em Farmacologia). Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.
30. SANTOS, F. M. C. S.. A doença de Alzheimer: a importância da neuropatia da doença. 69f. Tese (Mestre em Ciências Farmacêuticas). Universidade do Porto, 2011.
31. SOUZA, L. C; TEIXEIRA, A. L. Neuropsicologia das Demências. In. Fuentes, D. de. Neuropsicologia: Teoria e Prática (org.). 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014, p. 321 – 329.
32. VENTURA, L. M.; ABREU, P. A.; FREITAS, R. C. C.; SATHLER, P. C.; LOUREIRO, N.; CASTRO, H. C. Sistema colinérgico: revisitando receptores, regulação e a relação com a doença de Alzheimer, esquizofrenia, epilepsia e tabagismo. (2009).
33. ZAINAGHI, I. A. Fosfolipase A2, fluidez de membrana e proteína precursora do amiloide em plaquetas na doença de Alzheimer e Comprometimento Cognitivo Leve. 89f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

