

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

Eraldo Sales¹ and Benedita Nadia Silva Pereira²

¹ Centro Universitário INTA - UNINTA

Received: 8 January 2022 Accepted: 28 January 2022 Published: 7 February 2022

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.

Index terms— alzheimer's disease. tau protein. senile plaques. acetylcholine. 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 acetilcolinesterase. enzima.

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

1 I.

Introdução m 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 neofibrilas, 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.

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

43 milhões e é previsto que este número quase dobre a cada 20 anos -para 65,7 milhões em 2030 e 115,4 milhões em
44 2050. O número total de novos casos de demência a cada ano, no mundo, é de quase 7,7 milhões, o que implica
45 um novo caso a cada quatro segundos, uma doença que apaga as memórias e afeta cerca de 1,2 milhão de pessoas
46 no Brasil.

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

2 II.

3 Metodologia

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

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

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

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

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

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

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

4 III.

5 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. IV.

6 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 permitam compreender a relação entre ambos.

7 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.;

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 presinilinas 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 a 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

8 RESULTADOS A) PROTEÍNA TAU E A FOSFORIZAÇÃO DOS MICROTÚBULOS

160 da idade adulta e, posteriormente, desenvolviam as características neuropatológicas clássicas da doença DA,
161 quando atingiam por volta de quarenta anos, devido à localização do gene que codifica a APP, justamente no
162 cromossomo 21 (CORREA 2012).

163 A hipótese da cascata amiloida tem recebido suporte a partir de estudos genéticos com casos da forma
164 familiar da doença DA, nos quais mutações tanto na APP quanto nas presenilinas (PS) têm mostrado aumento
165 na produção da substância A β . (MENEGETTI, 2014).

166 A formação do peptídeo A β , composto de 40-42 aminoácidos, é o resultado da digestão da APP, que aparenta
167 ter função fisiológica fundamental com relação aos fenômenos de neuroplasticidade. Observou-se que diversos
168 fragmentos com funções fisiológicas e fisiopatológicas são gerados a partir dessa proteína precursora (Rev.
169 Assoc. Med. Bras, 1997). A PPA parece exercer papel importante na facilitação do crescimento neuronal,
170 na sobrevivência da célula e na regulação da atividade da proteína G 0, além de sua função reconhecida de
171 adesão entre células e entre o neurônio e matriz cerebral. (Rev. Assoc. Med. Bras, 1997).

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

176 As placas senis são produzidas por uma deposição no cérebro humano de fibrilas de peptídeo b amiloide um
177 fragmento derivado por processo proteolítico da proteína precursora amiloide, que ativam células da glia, como
178 a microglia e os astrócitos, que estão envolvidos na fagocitose dos escombros na área em degeneração, sendo que
179 as placas senis (neuríticas) estão distribuídas em toda parte do córtex cerebral (GUZEN, et. al.).

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

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

186 V.

187 8 Resultados a) Proteína tau e a fosforização dos microtúbulos

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

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

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

202 Os avanços científicos no restante do século XIX levaram à chamada doutrina neuronal, que se estabeleceu
203 graças aos resultados de um trabalho notável desenvolvido pelo anatomista espanhol Santiago Ramon y Cajal
204 (1852-1934), com base nas técnicas histológicas desenvolvidas pelo anatomista italiano Camillo Golgi (1843-1926)
205 (BEAR, et al., 2002).

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

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

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

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

218 As proteínas tau são proteínas que estabilizam os microtúbulos, que são estruturas proteicas que fazem parte
219 citoesqueleto nas células, ou seja, são filamentos formados pela polimerização proteínas tubulina e almetralopina.
220 Eles formam um substrato onde proteínas motoras celulares (Dineínas e Cinesinas) podem interagir e assim, são
221 usados no transporte intracelular. (VIKIPÉDIA, 2018).

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

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

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

231 A proteína Tau foi descoberta em meados dos anos 70 através de estudos sobre fatores necessários para
232 a formação dos microtúbulos. Quando foi possível distinguir que há pelo menos seis espécies moleculares de
233 proteína Tau encontradas em células humanas. O gene que codifica a proteína Tau se encontra no cromossomo
234 17 e produz um RNAm, que se processa dando lugar até seis isoformas diferentes. (OLIVEIRA, 2012).

235 Todas estas isoformas da proteína Tau são produtos de um único gene, porém a diferença entre estas seis
236 isoformas se dá pelo processo de splicing durante a transcrição do RNAm ??LEE et al., 1988; ??OEDERT, et
237 al., 1989) A hiperfosforilação da Tau favorece a formação de agregados, bloqueando o tráfego intracelular de
238 proteínas neurotróficas e outras proteínas funcionais, e resultando em perda ou declínio no transporte axonal ou
239 dendrítico nos neurônios.

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

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

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

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

252 A fosforilação da Tau, em seus sítios específicos de ligação é o que garante seu funcionamento normal
253 ??MONTEIRO et al., 2011) ??002). "Na noite de domingo de Páscoa, em 1921, acordei, acendi a luz e fiz
254 algumas anotações em uma pequena tira de papel. Então adormeci novamente. Às 6 horas da manhã ocorreu-me
255 que eu havia escrito alguma coisa muito importante, mas não fui capaz de decifrar os rabiscos. Aquele domingo foi
256 o mais desesperado dia em toda a minha vida científica. Na noite seguinte, porém, acordei às 3 horas e lembrei o
257 que era. Dessa vez, não corri nenhum risco: fui imediatamente ao laboratório fazer o experimento com corações de
258 rãs, conforme descrito, e às 5 horas da manhã a transmissão química do impulso nervoso estava conclusivamente
259 provada Uma consideração mais cuidadosa durante o dia rejeitaria, sem dúvida, esse tipo de experimento que
260 executei, porque pareceria muito improvável que, se o impulso nervoso liberasse um transmissor químico, ele
261 o fizesse não apenas em quantidade suficiente para alterar o órgão efeto, neste caso, o coração, mas, de fato,
262 o fizesse em tal excesso que ele poderia escapar parcialmente para o fluido que banhava o coração, podendo,
263 portanto, ser detectado. Apesar de todo o conceito noturno do experimento ser baseado nessa eventualidade, o
264 resultado provou ser positivo, contrariando a expectativa ??LOEWI, 1953 p.33,34).

265 O composto ativo, ao qual Loewi chamou vagusstoff (algo assim como "vagoessência"), veio a ser a acetilcolina.
266 A acetilcolina é também o neurotransmissor nas sinapses entre os nervos e os músculos esqueléticos. Aqui
267 diferentemente do efeito no coração, a acetilcolina causa excitação e contração do músculo (BEAR, 2002) A
268 importância da função colinérgica nos processos de aprendizagem e memória é conhecida desde o início da
269 década de 70, e as pesquisas a respeito da importância do sistema colinérgico na DA demonstraram diversas
270 características, como a diminuição na concentração da colina acetiltransferase (ChAT), enzima responsável pela
271 síntese da acetilcolina (ACh), no córtex e no hipocampo, assim como uma redução variável dos neurônios
272 colinérgicos localizados no núcleo basal de Meynert. (DAVIS, et. al., 2016).

273 Foi a descoberta inicial da neurotransmissão colinérgica que conduziu à "Hipótese Colinérgica", elaborada
274 por vários investigadores. (Esta hipótese abrange várias funções cerebrais e disfunções, desde desordens afetivas,
275 como a depressão, a esquizofrenia, e o delírio, à regulação do sono e danos cerebrais traumáticos PINHEIRO,
276 2011).

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

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

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

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

288 9 VII.

289 10 Considerações Finais

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

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

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

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

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



Figure 1: Figura

, sendo que sua fosforilação inapropriada resulta em disfunção e menor viabilidade celular. Segundo Lee et al.

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.

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

Discussão

©
2022
Global
Jour-
nals

Figure 2:

-
- 313 [Barlow] , D H Barlow .
- 314 [Fridman et al.] , C Fridman , S Gregório P , E Dias Neto .
- 315 [Damásio and Cérebro De Gage ()] , A R Damásio , Cérebro De Gage . *O erro de Descartes: emoção humano*.
316 3. ed. São Paulo (ed.) 2012. p. .
- 317 [Alzheimer et al. (2014)] , Alzheimer , Paulo , Uniciências . Jun. 2014. 18 p. .
- 318 [Alberts ()] *A biologia molecular da célula*, Bruce Alberts . [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20458069)
319 **20458069** 2018. São Paulo.
- 320 [Barreto et al. ()] ‘A Doença de Alzheimer e seus efeitos fisiológicos no organismo’. D L T Barreto , N M T Souza
321 , B Barroso , D R Nogueira . *Anais Cieh. João Pessoa* 2015. p. .
- 322 [Ferreira ()] *A teoria neuronal de Santiago Ramon y Cajal. 419f. Tese (Doutorado em Psicologia*, F R M Ferreira
323 . 2013. Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo
- 324 [Martellia and Martellib] *Alterações Cerebrais e Análise Histopatológica dos Emaranhados Neurofibrilares na*
325 *Doença de*, A Martellia , F P Martellib .
- 326 [Ojopi ()] *Alterações genéticas na doença de Alzheimer. Revista de Psiquiatria Clínica*, E P Ojopi . 2004. São
327 Paulo. p. .
- 328 [Bardin ()] *Análise de conteúdo. 4ª*, Laurence Bardin . 2010. p. 70.
- 329 [Ojopi et al. ()] *Apolipoproteína E e a doença de Alzheimer. Revista de Psiquiatria Clínica*, E P B Ojopi , A B
330 Bertocini , Dias , E Neto . 2004. São Paulo. p. .
- 331 [Meneghetti ()] *Avaliação dos Mecanismos envolvidos na Toxicidade de Oligômeros do Peptídeo B-Amiloide em*
332 *Cultura Organotípica de Hipocampo de Ratos. 82f. Dissertação (Mestrado em Bioquímica*, A B Meneghetti .
333 2014. Universidade Federal do Rio Grande do Sul
- 334 [Bear et al. (ed.) ()] M Bear , B W Connors , M A Paradiso , Neurônios E Glia . *Neurociências Desvendando o*
335 *Sistema*, 2 Ed Nervoso, Porto Alegre: Artmed (ed.) 2002. p. .
- 336 [Almeida (1997)] ‘Biologia molecular da doença de Alzheimer: uma luz no fim do túnel?’. O P Almeida . *Rev.*
337 *Assoc. Med. Bras. São Paulo* Jan./Mar. 1997. 43 (1) p. .
- 338 [Dalgalarrombo and Demências ()] P Dalgalarrombo , Demências . *Psicopatologia e Semiologia dos Transtornos*
339 *Mentais. 2. ed. Porto Alegre: Artmed*, 2008. p. .
- 340 [Durand ()] ‘Demência do tipo de Alzheimer’. V M Durand . 141 -159; 497 -517. *Psicopatologia: Uma Abordagem*
341 *Integrada. 2. ed. São Paulo: Cenage*, 2008. p. .
- 342 [Pinheiro] *Desenvolvimento de métodos para estudo de inibidores da acetilcolinesterase (Tratamento sintomático*
343 *da Doença de Alzheimer)*, S M Pinheiro . (82f. Dissertação (Mestrado em Bioquímica)
- 344 [Pereira ()] *Doença de Alzheimer: Perspectivas de tratamento. 38f. Dissertação (Mestrado em Medicina) -*
345 *Universidade da Beira Interior Ciências da Saúde*, P M C Pereira . 2013. Covilhã.
- 346 [Kreutz ()] *Efeito do Peptídeo B-Amiloide sobre a Biossíntese de Gangliosídeos e Avaliação da Atividade*
347 *Neuroprotetora do GM1. 62f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas*, F Kreutz . 2010. Universidade
348 do Rio Grande do Sul
- 349 [Pinheiro] *Efeito do óxido na proteína tau: implicação na doença de Alzheimer. 62f. Dissertação (Mestrado em*
350 *Bioquímica)*, S Pinheiro .
- 351 [Oliveira and De ()] *Efeito modulatório dos receptores nicotínicos sobre a degradação de isoformas tóxicas da*
352 *proteína tau: importância para a doença de Alzheimer. 91f. Dissertação (Mestre em Biossistema)*, A Oliveira
353 , S De . 2012. Santo André. Universidade do ABC
- 354 [Belcavello ()] *Estudo genético e de instabilidade genômica da doença Alzheimer em pacientes de Vitória -ES.*
355 *94f. Tese (Doutorado Biotecnologia, ênfase em saúde*, L Belcavello . 2014. Universidade Federal Do Espírito
356 Santo. Rede Nordeste de Biotecnologia, Vitória -ES
- 357 [Luciano ()] *Estudo genético e de instabilidade genômica da doença Alzheimer em pacientes de Vitória -ES. 94f.*
358 *Tese (Doutorado em Biotecnologia com ênfase em saúde)*, B Luciano . 2014. Vitória. Universidade Federal
359 do Espírito Santo
- 360 [Lima and De ()] *Estudos sobre a patogênese e tratamento da Doença de Alzheimer*, T Z Lima , De . 2010. 2010.
361 São Paulo. 93. Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)
- 362 [Lima ()] *Estudos sobre a patogênese e tratamento da Doença de Alzheimer. 93f. Tese (Doutorado) -Universidade*
363 *Federal de São Paulo (UNIFESP)*, T Z Lima . 2010. São Paulo.
- 364 [De et al. ()] *Hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. Rev. Química Nova*, De , A Falco , D S Cukierman
365 , R A H Davis , A N Rey , Doença De Alzheimer . 2016. p. . (Rio de Janeiro, v. 39, n. 1. p.)
- 366 [Guzen and Cavalcanti ()] ‘Influência das Proteínas Beta Amiloide e Tau na doença de Alzheimer’. P F Guzen ,
367 P L R J Cavalcanti . *João Pessoa, Facene/Famene* 2010. 10 (1) p. .

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

- 368 [De et al. ()] *Nuropsicologia teoria e prática (org.). 2. ed. Porto Alegre: Artmed*, De , L C Souza , A L Teixeira
369 , D Fuentes , L F M Diniz , C H De Camargo , R M Cosenga . 2014. p. . (Neuropsicologia das demências)
- 370 [Paula et al. ()] *Papel da proteína Tau na fisiopatologia da demência frontotemporal. São Paulo. Revista de*
371 *psiquiatria clínica*, V J Paula , F M Guimarães , O V Forlenza . 2009. 36.
- 372 [Ribeiro and Doença De Alzheimer] C F Ribeiro , Doença De Alzheimer . *A principal causa de demências nos*
373 *idosos e seus impactos na vida dos familiares e cuidadores. 59f. TCC*,