

OS IMPACTOS DA NEUROINFLAMAÇÃO NA DOENÇA DE ALZHEIMER

THE IMPACTS OF NEUROINFLAMATION ON ALZHEIMER'S DISEASE

Anna Carollina Resende¹ , Camila Brand¹ 

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) consiste em um grande problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Trata-se de uma doença neurodegenerativa, em que ocorre perda progressiva de neurônios e atrofia das regiões cerebrais. Essa degeneração está associada principalmente ao depósito de duas proteínas tóxicas: a proteína beta-amiloide e a proteína Tau, uma vez que estas proteínas se encontram acumuladas, elas prejudicam a ocorrência de sinapses nervosas. Apesar de extremamente prevalente na população mais idosa, suas causas ainda não estão bem esclarecidas, sendo que vários fatores já foram apontados como possíveis motivos para o surgimento do depósito destas proteínas, levando assim a neurodegeneração. Recentemente, tem se estudado o papel da inflamação, que é fundamental durante todo o curso da doença, tanto para a eliminação das proteínas tóxicas quanto para a proteção de neurônios. Um funcionamento anormal do processo inflamatório poderia dificultar a eliminação das proteínas e acentuar a perda neuronal. Com isso essa revisão de literatura tem como objetivo descrever os principais fatores imunológico que se encontram alterados na Doença de Alzheimer e como isso pode contribuir para o quadro neurodegenerativo.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; micróglia; neuroinflamação; neurodegeneração

ABSTRACT

Alzheimer's Disease (AD) is a major public health problem in Brazil and worldwide. It is a neurodegenerative disease, in which there is a progressive loss of neurons and atrophy of brain regions. This degeneration is mainly associated with the deposition of two toxic proteins, the beta-amyloid protein and the Tau protein, once these proteins are accumulated, they impair the occurrence of nerve synapses. Despite being extremely prevalent in the older population, its causes are still not well understood, and several factors have already been pointed out as possible reasons for the emergence of the deposit of these proteins, thus leading to neurodegeneration. Recently, the role of inflammation, which is fundamental throughout the course of the disease, has been studied, both for the elimination of toxic proteins and for the protection of neurons. An abnormal functioning of the inflammatory process could hinder the elimination of proteins and accentuate the neuronal loss. Thus, this literature review aims to describe the main immunological factors that are altered in Alzheimer's Disease and how this can contribute to the neurodegenerative picture.

Keywords: Alzheimer's disease; microglia; neuroinflammation; neurodegeneration

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é caracterizada como uma patologia neurodegenerativa que leva ao comprometimento da memória e da linguagem. É progressiva, e o processo de envelhecimento aumenta o risco de sua incidência¹. Em um estudo colaborativo Europeu, constatou-se que o risco de Alzheimer aumenta consideravelmente com a idade, sendo que dos 65 a

Clin Biomed Res. 2022;42(4):397-404

1 Centro de Ciências da Saúde,
Faculdade de Biomedicina,
Universidade Católica de Petrópolis.
Petrópolis, RJ, Brasil

Autor correspondente:

Anna Carollina Resende
carollresende02@yahoo.com.br
Centro de Ciências da Saúde,
Faculdade de Biomedicina,
Universidade Católica de Petrópolis
Rua Barão do Amazonas, 124
25685-100, Petrópolis, RJ, Brasil.

69 é de 0,6% e aumenta para 22,2% aos 90 anos. Pela forte associação que a DA possui com o aumento da idade estima-se que os 44 milhões de diagnosticados com a patologia podem subir para 135 milhões até o ano de 2050, considerando o progressivo envelhecimento da população².

O quadro neurodegenerativo observado na doença está fortemente associado aos depósitos extracelulares de proteína beta-amiloide (A β) e depósitos intracelulares de emaranhados neurofibrilares³. Os emaranhados são formados pela hiperfosforilação da proteína Tau, que em condições fisiológicas, apresenta papel fundamental na estabilização dos microtúbulos neuronais. Já as placas senis são formadas pela proteína beta-amiloide, na DA esta proteína acaba sofre acúmulo, pois forma um composto insolúvel incapaz de ser secretado para o líquido. Estes depósitos culminam em sinapses prejudicadas, levando a perda funcional e numérica de neurônios⁴.

Pode se manifestar de forma precoce, sendo neste caso denominada Doença de Alzheimer Familiar (FAD). Nesses quadros, está associada a mutações genéticas nas regiões da presilina 1 (PSN1), presilina 2 (PSN2) e proteína precursora de beta-amiloide (APP). Quando alteradas, essas regiões estimulam um depósito aumentado da proteína beta-amiloide⁵. Por outro lado, sua forma esporádica (Doença de Alzheimer de início tardio), apesar de bem mais recorrente, correspondendo a 98% dos casos, ainda não possui causas bem definidas, sendo o envelhecimento o principal fator de risco conhecido. Sabe-se que os depósitos de proteína tóxica possuem papel fundamental na fisiopatologia da doença, porém o motivo da não eliminação destes acúmulos ainda é questionado, sendo alterações em células inflamatórias um dos fatores mais estudados⁶.

A inflamação ocorre como resposta a algum tipo de lesão que pode acometer o corpo como é o caso de processos infecciosos, doenças neoplásicas, entre outros. Durante essa resposta do sistema imunológico no tecido nervoso, ocorre liberação de citocinas inflamatórias e recrutamento de células imunológicas, como a micróglia, fagócito que compõem o Sistema Nervoso Central (SNC). Quando o agente é eliminado, a inflamação cessa, porém, em algumas situações, ocorrem problemas na resolução do processo inflamatório, levando a um quadro de inflamação crônica. Esse processo de inflamação continuada está associado ao desenvolvimento de diversas patologias como Doença de Parkinson, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica e, mais recentemente, a DA⁷.

Inclusive, tem-se estudado como aspectos da inflamação podem diminuir o quadro de perda neuronal, já que, em condições homeostáticas, as células imunes são capazes de proteger os neurônios

de possíveis danos⁸. Com isso o objetivo deste trabalho é descrever quais alterações inflamatórias podem ser encontradas em pacientes com Doença de Alzheimer e como isto contribui para o quadro de degeneração.

MÉTODOS

Este trabalho consiste em um estudo de revisão de literatura sobre o impacto da neuroinflamação na Doença de Alzheimer. A busca de artigos para a elaboração deste estudo foi desenvolvida a partir de pesquisas na base de dados Scielo, PubMed e Science Direct. Como palavras-chave foram usados descritores padronizados pelos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), sendo estes: “neuroinflammation”, “Alzheimer’s disease”, “astrocytes” e “microglia”. Para obtenção de maior especificidade no material encontrado, a pesquisa foi feita a partir da combinação destas palavras-chave. O único operador booleano usado para a combinação dos termos pesquisados foi “AND”. Os critérios de inclusão dos artigos usados no trabalho foram: artigos originais, estudos de caso, revisões sistemáticas sobre o impacto da neuroinflamação na DA. As buscas foram filtradas para que compreendessem artigos na língua portuguesa e inglesa publicados a partir de agosto de 2015 até o encerramento da data de busca, em abril de 2022. Logo após os resultados iniciais, todos os artigos selecionados tiveram seus títulos e resumos analisados, e os que não respondiam ao problema da pesquisa foram excluídos.

DOENÇA DE ALZHEIMER

Uma pessoa saudável possui em média 100 bilhões de neurônios. Essas células se comunicam por meio de conexões que recebem o nome de sinapses. Um cérebro normal apresenta 100 trilhões de sinapses. São essas conexões que permitem que sinais nervosos percorram o cérebro de forma rápida, formando, deste modo, as bases celulares que são necessárias para a formação de memórias, emoções, movimentos e sensações. Porém, em pessoas com DA, essas conexões encontram-se prejudicadas principalmente devido ao acúmulo de proteínas tóxicas⁹. O depósito de proteínas tóxicas no SNC é capaz de causar mudanças significativas na estrutura cerebral. O hipocampo, principal estrutura responsável pela memória episódica e espacial, encontra-se consideravelmente diminuído, assim como o córtex cerebral, já os ventrículos cerebrais encontram-se aumentados. A redução do hipocampo leva a danos nas sinapses e nas terminações dos neurônios, que não conseguem mais se comunicar

adequadamente e, com isso, a memória é fortemente afetada. No fim, o cérebro não consegue mais controlar as regiões que correspondem a regulação da respiração e batimentos cardíacos, levando o paciente a óbito⁹.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (2020), 50 milhões de pessoas são afetadas por algum tipo de demência, sendo que 60 a 70% são do tipo DA, caracterizando-se como a principal demência que acomete idosos em todo o mundo¹⁰. Apesar disso, pouco se sabe sobre os motivos que favorecem o acúmulo e a não eliminação das proteínas tóxicas no tecido nervoso desses pacientes. Destas proteínas, destaca-se a proteína beta-amiloide que é produzida principalmente em resposta ao catabolismo da APP. Porém, o peptídeo A β apenas será produzido como consequência do processamento proteolítico da APP por beta-secretase. A principal beta-secretase envolvida no processamento de APP em peptídeo A β é BACE1 (enzima de clivagem de APP1 em sítio beta), que consiste em uma enzima da família das proteases transmembrana com atividade ideal em pH ácido, sendo seu precursor um zimogênio sintetizado no retículo endoplasmático. Por seu papel essencial na clivagem do peptídeo A β , é apontada como tendo papel fundamental na DA, podendo seu aumento estar associado ao estímulo para produção de algumas citocinas¹¹.

A proteína Tau, por sua vez, quando agregada, leva a formação dos emaranhados neurofibrilares, compostos tóxicos que estão intimamente associados à perda de sinapses nervosas. Apesar de não se saber ao certo os principais estímulos que contribuem para sua hiperfosforilação, é possível que algumas modificações pós-traducionais e formação de pontes dissulfeto contribuam para esse processo, assim como a expressão de algumas citocinas pró-inflamatórias, que fornecem estímulo para o processo de hiperfosforilação, como a interleucina-1 beta (IL-1 β)¹².

A principal célula responsável pela produção destas citocinas na DA é a micróglia, que corresponde ao principal fagócito do SNC, atuando principalmente no combate a possíveis agentes infecciosos, fagocitando células mortas, defeituosas e atuando na remodelação sináptica¹³. Quando normal, ainda promove a fagocitose dos depósitos de proteínas tóxicas, diminuindo o processo de neurodegeneração. Porém, em casos de uma ativação pró-inflamação, algo que pode ser observado em casos de mutações em regiões de controle de seu funcionamento (como a região gênica TREM2 – *Triggering Exopressed Myeloid Cells2*) pode favorecer o processo neurodegenerativo, pois estimula o aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias e ineficiência em eliminar os depósitos de proteína Tau e beta-amiloide¹⁴.

NEUROINFLAMAÇÃO E NEURODEGENERAÇÃO

Compreendendo o papel da micróglia

Sabe-se que a grande maioria das doenças neurodegenerativas está fortemente associada à ativação da micróglia, assim como a liberação intensa de citocinas pró-inflamatórias, principalmente as citocinas da família das interleucinas, como a IL-18 e IL-1 β ¹⁵. Porém, o motivo dessa ativação sempre levantou intenso questionamento. Na década de 90, Hardy e Higgins propuseram uma das teorias mais aceitas pela comunidade científica para explicar os eventos associados à DA. A teoria da cascata beta-amiloide propõe que o início dos depósitos de proteína A β , ocorre por consequência de um metabolismo aumentado de APP. Esse aumento de APP possivelmente estaria associado a questões genéticas. Com isso, ocorreria o depósito dos peptídeos A β , levando a região a um intenso estresse oxidativo e consequentemente estimulando a ativação da célula microglial¹⁶. Além disso, observou-se que indivíduos islandeses possuíam mutações que os tornavam mais resistentes à DA. Eram alterações associadas, principalmente, ao processamento proteolítico de clivagem de APP (que pode ocorrer por alfa-secretase ou beta-secretase). Esses indivíduos tinham uma redução de beta-secretase, consequentemente também tinham menor depósito da proteína A β no SNC, algo que corrobora ainda mais para fortalecer a teoria da cascata inflamatória presente na doença¹⁷.

Entretanto, ao se analisar estudos de autópsias e imagens ao vivo, obtidas por meio de técnicas como a tomografia por emissão de pósitrons (do inglês, “*positron emission tomography*” – PET), através de marcadores específicos para A β e para Tau, como [18F]Flutemetamol e [18F]T808, respectivamente, pode-se notar que, pacientes sem nenhum sinal clínico de DA, ou comprometimento cognitivo, podem, do mesmo modo, possuir depósitos de proteína A β . Esses indivíduos não são incomuns na população, sendo uma característica encontrada em cérebros de um terço dos pacientes idosos. Isso aponta para o fato de que a proteína A β isolada pode não ser o suficiente para o desenvolvimento de demência¹⁸.

Recentemente, tem sido proposto que o processo inflamatório presente na DA não ocorre apenas em consequência ao depósito das proteínas tóxicas. A inflamação de baixo grau está associada ao próprio envelhecimento, como também pode ser estimulada por traumas, derrames e até mesmo alguns fármacos. O processo de envelhecimento favorece o aumento das aberrações sinápticas, da inflamação sistêmica e uma maior sinalização das células gliais⁷. Além disso, a micróglia na imunossenescência pode ser encontrada ativada, secretando citocinas de forma aumentada e comprometendo a produção de substâncias neuroprotetoras¹⁹.

Regiões gênicas e a célula microglial

A principal região gênica que pode levar a micróglia a atuar de forma menos eficiente e favorecer o processo de neurodegeneração, assim como estimular um depósito aumentado das proteínas tóxicas é o gene TREM2. Essa região apresenta importante função produzindo uma proteína que regula o funcionamento das células mieloides, estimulando a ativação da micróglia, fagocitose e sobrevivência no SNC. A principal célula que responde à proteína produzida pela região gênica TREM2 é a micróglia²⁰.

Com o auxílio de Genome Wide Association Studies (GWAN) foi possível mapear inúmeras variantes da região gênica de TREM2 que são relevantes para a DA, sendo a mais estudada a variante R47H. Quando as variantes associadas ao mau funcionamento de TREM2 são encontradas em indivíduos homozigotos, na maioria das vezes, isso representa uma maior chance de desenvolvimento de demência de início precoce. Por sua vez, as variantes heterozigotas aumentam em até 2 a 4 vezes o risco de ocorrência de DA de início tardio²¹.

A região de TREM2 é de suma importância para a homeostase do tecido nervoso, pois permite que as células microgliais adquiram um fenótipo capaz de controlar a formação inicial das placas de Ab, permanecendo fundamental ao longo do curso da DA. Na fase intermediária da doença, é o estímulo de TREM2 que garante que a micróglia seja capaz de compactar a placa de Ab. Essa compactação garante que a disseminação amiloide seja contida e com isso as neurites dos neurônios próximos ficam preservadas. Na fase tardia da doença, a deficiência da região favorece o aumento de oligômeros de Ab, levando ao aumento do dano neuronal. A deficiência de TREM 2 leva, ainda, a um aumento no depósito de proteína Tau e aumenta a distrofia das neurites que se encontram perto das placas. Em fases mais tardias, aparentemente, a região TREM2 já não se mostra mais tão relevante, como observado em um modelo de camundongo, apesar disso foi importante para reduzir a perda de neurônios²².

Outra região que há muito tempo vem sendo estudada como tendo relação forte com a DA, é o gene APOE. Este gene é responsável pela codificação da apolipoproteína E, que existe nas isoformas e2, e3, e4 e vem sendo extensivamente estudada como fator de risco para o desenvolvimento da DA. Acredita-se que, quando o indivíduo apresenta um alelo alterado, pode ter um risco de 3 a 4 vezes maior de sofrer de DA. Em caso de possuir ambos os alelos alterados, esse risco sobe para 10. A apolipoproteína E atua principalmente na transferência de colesterol e lipídios entre as células do SNC, sua isoforma e4 é muito associada a DA esporádica, já a isoforma e2 é capaz de tornar o indivíduo resistente a DA e a isoforma e3 é considerada neutra, não interferindo no

curso da patologia. Ela é produzida principalmente pelos astrócitos e micróglia²³. Apesar de, aparentemente, não parecer estar associada ao processo inflamatório, a isoforma e4, que aumenta o risco para desenvolvimento da DA, também aumenta o risco de micróglia reativa. Estudos *post mortem* em humanos diagnosticados com DA, realizados por Müller et al.²⁴, demonstraram que os pacientes que apresentavam ApoE e4 também tinham maior presença de micróglia reativa ao redor das placas senis. Estudos feitos com camundongos também foram capazes de detectar a presença de microgliose, na isoforma e4. Essa isoforma também influencia na liberação de citocinas pró-inflamatórias, que estão aumentadas em seus portadores. Logo, possivelmente a ApoE em sua isoforma e4 não interfere apenas nos depósitos de Aβ e proteína Tau, mas também altera aspectos inflamatórios importantes no SNC, levando a célula microglial a assumir sua forma reativa o que causa a liberação de várias citocinas implicadas no aumento de produção de Aβ (como TNF-α) e hiperfosforilação da Tau (como IL-1β), mostrando novamente o papel determinante do processo inflamatório²⁵.

Essa microglia como um fenótipo pró-inflamatório é capaz de contribuir para o processo de neurodegeneração tanto por ação direta, pois estimula a produção de citocinas, secreta fatores como glutamato, NADP oxidase e ativa vias inflamatórias que levam a dano e morte de neurônios, como também pode levar a perda de células neuronais por ação indireta, como é o caso da citocina IL-1β secretada pela micróglia, que estimula a ativação de mais células microgliais e também dos astrócitos, que levarão a produção de substâncias tóxicas²⁶.

Desvendando o papel dos astrócitos

As células astrocitárias, por sua vez, possuem importante papel na produção de gliotransmissores que atuam principalmente regulando a atividade sináptica em várias estruturas encefálicas, como o córtex cerebral e o hipotálamo. Esses gliotransmissores estão fortemente associados à memória e à capacidade de aprendizado, logo, quando seu funcionamento está alterado várias doenças neurodegenerativas, como a DA, acabam se instalando. Durante a patologia apesar de possuírem capacidade de estimular a produção de citocinas pró-inflamatórias, podem ainda se ligar a estas moléculas e estimular o aumento da produção de peptídeo Aβ. As citocinas TNF-β, IL-1β e interferon-gama (IFN-γ) estimulam a atividade enzimática da beta-secretase e gama-secretase por ação da via MAPK que são dependentes de Janus Quinase (JNK), clivando o APP e levando ao começo da formação. O astrócito favorece o processo de neurodegeneração pois além de se relacionar fortemente com a produção de várias citocinas, está

fortemente associado ao aparecimento e manutenção do estresse oxidativo na região. Os oligômeros A β se ligam a RAGE (receptor para produtos de glicação avançada), desse modo induzindo a produção de espécies reativas de oxigênio, pois ocasiona a ativação do complexo NOX. As concentrações aumentadas de ROS (espécies reativas de oxigênio) e RNS (espécies reativas de nitrogênio) podem também levar a ativação de NF- κ B (fator nuclear kappa B) que estimulará uma superprodução de NO (óxido nítrico) por ação de astrócitos e micróglia, contribuindo ainda mais para neurodegeneração²⁷. Esses fenômenos associados a célula astrócitária são ocasionados justamente pela gliose, um evento comum em quadros lesivos do SNC, estimulando o astrócito a estar presente em sua forma reativa ao redor das placas de proteína A β , assim como a micróglia, secretando várias moléculas associadas a inflamação²⁸. Na DA, vários marcadores inflamatórios foram encontrados no cérebro e líquido dos pacientes. Mediadores inflamatórios como a proteína C reativa e citocinas como a IL-6 estão aumentados na doença, e IL-1 β e IL-6 podem ser achados ao redor das placas de peptídeo A β ²⁹.

O papel das citocinas

Em 2017, D'Anna et al.³⁰ detectaram que pacientes com DA apresentaram uma quantidade relativamente elevada de IL-10 quando comparados aos pacientes saudáveis, sendo inclusive, essa citocina uma das que se encontra mais discrepante entre os dois grupos. Esse achado, levando em consideração o papel dessa citocina na manutenção do equilíbrio da resposta imunológica e suprimindo a resposta imune excessiva, poderia simbolizar uma possível tentativa do sistema imune em diminuir a inflamação crescente presente em pacientes com DA. Outra citocina que apareceu aumentada no estudo foi a IL-1, produzida por macrófagos, astrócitos e células endoteliais, essa citocina consiste em uma citocina prototípica e pró-inflamatória, assumindo importante papel na regulação de respostas a danos teciduais no SNC³⁰.

No caso da IL-1, a isoforma IL-1 β é particularmente prejudicial para pacientes com DA, isso porque ela tem uma neurotoxicidade direta e estimula a produção de proteína A β , principalmente das variedades A β -42 e A β -40 (variedades tipicamente associadas a DA), pois afeta o metabolismo da APP. É provável que essa citocina esteja associada à cascata neurodegenerativa presente na DA. Na doença, a micróglia e os astrócitos encontram-se ativados secretando citocinas, o que estimula a deposição de placa de proteína A β , pois como dito anteriormente, IL-1 β altera as vias de produção de A β ³⁰.

O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) é uma citocina pró-inflamatória pleiotrópica sendo de grande importância para várias doenças crônicas

inflamatórias, como a artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal, Doença de Parkinson e Doença de Alzheimer. Além de tratar-se de uma molécula inflamatória importante, atua ainda como um gliotransmissor produzido por neurônios e células da glia e irá agir principalmente regulando a comunicação sináptica entre neurônios. Na DA o TNF- α foi encontrado ao redor das placas de proteína A β , líquido e plasma em valores elevados, algo que mostrou estar associado ao declínio cognitivo³¹.

O TNF- α irá atuar por intermédio de dois receptores diferentes: o receptor 1 (TNFR1) que leva a respostas pró-inflamatórias e neurotóxicas e o receptor 2 (TNFR2) que leva a imunomodulação e neuroproteção. O TNFR1 encontra-se aumentando em pacientes diagnosticados com DA. Esse receptor ainda contribui para a amiloidogênese pois atua regulado BACE1 que é uma das enzimas importantes para o processamento da APP. Em camundongos, o bloqueio do TNFR1 reduz significativamente o processo de neurodegeneração, isso porque a interação TNF/TNFR1 leva a produção de um potente fator de transcrição, NF- κ B, importante para a expressão de vários genes inflamatórios, consequentemente, elevando a neuroinflamação existente na patologia, comprometendo ainda mais o declínio cognitivo e a neurodegeneração. Porém, em pacientes em quadros avançados, essa citocina já não se encontra mais tão elevada, seu aumento é geralmente observado no início da patologia, demonstrando mais uma vez como ela consiste em um indutor inflamatório precoce³¹.

NF- κ B regula positivamente a transcrição gênica de BACE1, facilitando o processamento de APP pela β -secretase para gerar A β . Esse fator está, ainda, envolvido na resposta inflamatória e é altamente expresso no cérebro e nas células mononucleares do sangue periférico de pacientes com DA, o que é sugerido como um potencial marcador de progressão da doença. Pode-se dizer que todas as reações inflamatórias induzidas no SNC envolvem ativação de NF- κ B e reconhecimento de NF- κ B, que, por sua vez, desencadeia a expressão de genes pró-inflamatórios³².

A via de NF- κ B é caracterizada como uma via canônica e não canônica que é ativada em resposta a vários estímulos. Quando não estimulado, o fator NF- κ B encontra-se no citoplasma ligado a uma proteína inibitória: o I κ B. Esse complexo impede a translocação do NF- κ B para o núcleo. Assim, a fosforilação e a degradação do I κ B são necessárias para que ocorra a translocação. A cascata canônica envolve a ativação de estímulos como citocinas após o reconhecimento de receptores como receptores Toll-like (TLRs), receptor de IL-1 (IL-1R), receptor de fator de necrose tumoral (TNFR) e receptores de antígenos que estimulam vias de sinalização eventualmente ativando a proteína fosforiladora beta inibidora da quinase I κ B (IKK β)³³.

A ativação de IKK β leva à fosforilação de proteínas I κ B levando a sua ubiquitinação e degeneração proteossômica, portanto, realocando os dímeros NF- κ B no núcleo, onde a ligação a sequências de DNA definidas ocorre via transcrição gênica direcionada para regular o estresse oxidativo, inflamação e apoptose. Entre tais genes podem-se citar os envolvidos na produção de enzimas, como as óxido nítrico sintase e ciclooxigenase-2 induzíveis, a enzima de defesa antioxidante superóxido dismutase, interleucinas, como IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF- α , além de BACE-1³⁴.

O plexo coróide constitui uma das barreiras mais importantes do SNC, formando o líquido cefalorraquidiano (LCR). Na DA, esse plexo encontra-se alterado, com mudanças em sua morfologia e funcionalidade, como o espessamento das células do epitélio coróide, atrofia endotelial da região e, consequentemente, diminuição de secreção de líquido. Essa alteração no plexo coróide também está associada a ativação da TNF/TNRF1, e, consequentemente, da via de sinalização de NF- κ B, que atua regulando BACE1 e o acúmulo de oligômeros de peptídeo A β , causando alteração no formato cuboidal das células do epitélio coróide, diminuindo ainda as junções ocludentes, que são essenciais para manter a integridade da BHE. Com a perda de integridade dessa barreira, as células do sistema imune periférico conseguem invadir a região do SNC, aumentando o processo inflamatório local. Ao se utilizarem bloqueadores de TNRF1, essas complicações não foram observadas em camundongos, apontando novamente sua importância para a neurodegeneração. A inibição genética e farmacológica dessas moléculas também reduziu o comprometimento cognitivo. É interessante apontar que diferente de TNRF1, o TNRF2 protege o sistema nervoso da neurodegeneração, pois quando presente diminui a perda de neurônios, e sua inibição acelera o processo de degeneração e deterioração cognitiva³¹.

Outras citocinas, como IL-15, uma citocina que regula o desenvolvimento de linfócitos T CD8+ e células Natural Killers (NK), encontrou-se aumentada em líquido de pacientes com DA antes do início dos sintomas. Vários trabalhos visaram correlacionar a IL-15 com o declínio cognitivo. Uma das suposições é que seu papel na piora cognitiva possa estar associado a uma inflamação inicial, causada pelo estresse oxidativo. Porém, assim como a IL-10, aparentemente, seu papel é mais protetor do que patogênico, pois apresenta características como ser antiapoptótico e neurotrópico. A IL-16, assim como a IL-6, encontrou-se aumentada em períodos iniciais; essa citocina pode desempenhar um papel crucial na comunicação entre o sistema nervoso e o sistema imunológico, ela está muito envolvida em processos que o linfócito T CD4+ está presente. Na DA, a IL-16 está aumentada em estágios iniciais, porém nos estágios mais avançados e moderados

não se observou muita alteração em seus valores. Apesar disso, sua elevação em períodos iniciais aumenta a citotoxicidade e a resposta inflamatória local, pois leva a produção de outras citocinas pró-inflamatórias, induzindo ainda a ativação microglial³⁵.

Células imunes periféricas e seu papel na degeneração

Além destas citocinas e das células locais, várias células que compõem o sistema imune periférico, como os neutrófilos, puderam ser encontrados no cérebro de indivíduos com DA, principalmente em regiões como o parênquima cerebral e vasos sanguíneos locais. Em camundongos usados como modelo de estudo para a DA também ocorre infiltração desse tipo celular. Inclusive, essas células podem ser achadas ao redor dos depósitos de A β . Foi observado ainda, que a depleção dessas células no parênquima cerebral dos camundongos levou a uma diminuição do comprometimento cognitivo associado à doença. Possivelmente, os neutrófilos comprometem o SNC ao alterar o bom funcionamento da BHE por meio de NETose (as armadilhas extracelulares de neutrófilos). A produção dessas armadilhas também prejudica as células neuronais. As citocinas pró-inflamatórias produzidas pelas células da glia (principalmente a micróglia) ainda causam a diminuição dos neutrófilos imunossupressores e aumentam a presença de neutrófilos senescentes. É possível que a proteína A β funcione como um poderoso imuno atraiendo de fagócitos periféricos (neutrófilos e mastócitos). Essas células contribuem para manter o processo neuroinflamatório existente na região, consequentemente aumentando a neurodegeneração³⁶.

As células periféricas que compõem o sistema imune adaptativo, também podem ser encontradas na DA. Dentre elas, a que possui papel de maior destaque é o linfócito Treg, que controla aspectos da imunidade e autotolerância. São conhecidas como reguladoras da resposta antiviral do indivíduo e da autoimunidade. Conseguem se infiltrar em casos de doenças neurodegenerativas pois existe uma permeabilidade considerável na BHE desses pacientes. Na região, assumem tanto papel benéfico quanto maléfico, algo que pode ser observado em algumas infecções crônicas, como a causada pela hepatite C, no câncer de mama e no carcinoma hepatocelular. Na DA, pesquisas relataram que alterações na Treg contribuem para o desenvolvimento da doença. Foi demonstrado por pesquisas científicas que durante a DA essa célula encontra-se reduzida na periferia e é provável que sua diminuição dificulte o controle da resposta imune, levando a um processo de inflamação descontrolado, algo muito marcante na doença³⁷.

Possivelmente a vantagem do cérebro diante de processos associados a inflamações sistêmicas não é uma completa verdade, pois, como vários estudos

vem demonstrando as doenças sistêmicas aumentam a suscetibilidade a doenças neurodegenerativas. Foi visto ainda que células mononucleares do sangue periférico quando estimuladas por peptídeo Ab tinha uma produção maior de citocinas pró inflamatórias do que os controles saudáveis²².

A doença de Alzheimer esporádica permanece sendo um grande problema de saúde pública, sem causas definidas. Porém, cada vez mais os estudos apontam para o papel da desregulação imunológica, com várias moléculas inflamatórias corroborando para o depósito de proteína A β , como as citocinas IL-1 β e TNF- α , que contribuem para o aumento de produção de peptídeos A β e hiperfosforilação da proteína Tau. Aspectos associados à resposta e ação de micróglia e astrócitos, também têm se mostrado de grande importância, pois a maioria dos genes associados ao risco aumentado para a DA estão de alguma maneira

associados à atuação dessas células, que durante a DA encontram-se com um perfil de ativação pró-inflamatório. A melhor compreensão de como fatores inflamatórios atuam na DA é de grande importância para a saúde, pois determinar o papel da desregulação imunológica nesta patologia representaria novas possibilidades terapêuticas e aumento da qualidade e expectativa de vida do paciente diagnosticado. Portanto, novas pesquisas são de grande relevância para determinar de forma mais concreta o impacto desses achados associando a inflamação ao desenvolvimento e agravamento da DA.

Conflitos de interesse

Os autores declaram que não houve conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Ventura HN, Fonseca LCT, Nóbrega JYL, Borges BCF, Ventura HN, Nóbrega MLL. The health of elderly people bearing Alzheimer's disease: an integrative review. *Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental*. 2018;10(4):941-4.
- Dumurgier J, Tzourio C. Epidemiology of neurological diseases in older adults. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176(9):642-8.
- Alzheimer's Association. 2019 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2019;15(3):321-87.
- Guimarães HCS, Malena LMA, Limborço-Filho M, Marins FR. Demência e a doença de Alzheimer no processo de envelhecimento: fisiopatologia e abordagem terapêutica. *Saude Foco (Amparo)*. 2018;10:942-55.
- Fedeli C, Filadi R, Rossi A, Mammucari C, Pizzo P. PSEN2 (presenilin 2) mutants linked to familial Alzheimer disease impair autophagy by altering Ca²⁺ homeostasis. *Autophagy*. 2019;15(12):2044-62.
- Lumsden AL, Rogers JT, Majd S, Newman M, Sutherland GT, Verdile G, et al. Dysregulation of neuronal iron homeostasis as an alternative unifying effect of mutations causing familial Alzheimer's disease. *Front Neurosci*. 2018;12:533.
- Kinney JW, Bemiller SM, Murtishaw AS, Leisgang AM, Salazar AM, Lamb BT. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2018;4:575-90.
- Kaur D, Sharma V, Deshmukh R. Activation of microglia and astrocytes: a roadway to neuroinflammation and Alzheimer's disease. *Inflammopharmacology*. 2019;27(4):663-77.
- Chou RC, Kane M, Ghimire S, Gautam S, Gui J. Treatment for rheumatoid arthritis and risk of Alzheimer's disease: a nested case-control analysis. *CNS Drugs*. 2016;30(11):1111-20.
- Islam J, Zhang Y. Brain MRI analysis for Alzheimer's disease diagnosis using an ensemble system of deep convolutional neural networks. *Brain Inform*. 2018;5(2):2.
- Yao AY, Yan R. Activity of Alzheimer's γ -secretase is linked to changes of interferon-induced transmembrane proteins (IFITM) in innate immunity. *Mol Neurodegener*. 2020;15(1):69.
- Webers A, Heneka MT, Gleeson PA. The role of innate immune responses and neuroinflammation in amyloid accumulation and progression of Alzheimer's disease. *Immunol Cell Biol*. 2020;98(1):28-41.
- Mamun AA, Uddin MS, Mathew B, Ashraf GM. Toxic tau: structural origins of tau aggregation in Alzheimer's disease. *Neural Regen Res*. 2020;15(8):1417-20.
- Angelova DM, Brown DR. Microglia and the aging brain: are senescent microglia the key to neurodegeneration? *J Neurochem*. 2019;151(6):676-88.
- Gold M, El Khoury J. β -amyloid, microglia, and the inflammasome in Alzheimer's disease. *Semin Immunopathol*. 2015;37(6):607-11.
- Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*. 1992;256(5054):184-5.
- Folch J, Etcheto M, Petrov D, Abad S, Pedrós I, Marín M, et al. Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: estrategia frente a la proteína β -amiloide. *Neurologia*. 2018;33(1):47-58.
- Herrup K. The case for rejecting the amyloid cascade hypothesis. *Nat Neurosci*. 2015;18(6):794-9.
- Kempuraj D, Thangavel R, Selvakumar GP, Zaheer S, Ahmed ME, Raikwar SP, et al. Brain and peripheral atypical inflammatory mediators potentiate neuroinflammation and neurodegeneration. *Front Cell Neurosci*. 2017;11:216.
- Jay TR, Miller CM, Cheng PJ, Graham LC, Bemiller S, Broihier ML, et al. TREM2 deficiency eliminates TREM2+ inflammatory macrophages and ameliorates pathology in Alzheimer's disease mouse models. *J Exp Med*. 2015;212(3):287-95.

21. Qin Q, Teng Z, Liu C, Li Q, Yin Y, Tang Y. TREM2, microglia, and Alzheimer's disease. *Mech Ageing Dev.* 2021;195:111438.
22. Qu W, Li L. Microglial TREM2 at the intersection of brain aging and Alzheimer's disease. *Neuroscientist.* 2021;10738584211040786.
23. Zhou X, Chen Y, Mok KY, Kwok TCY, Mok VCT, Guo Q, et al. Non-coding variability at the APOE locus contributes to the Alzheimer's risk. *Nat Commun.* 2019;10(1):3310.
24. Müller T, Jung K, Ullrich A, Schrötter A, Meyer HE, Stephan C, et al. Disease state, age, sex, and post-mortem time-dependent expression of proteins in AD vs. control frontal cortex brain samples. *Curr Alzheimer Res.* 2008;5(6):562-71.
25. Hemonnot AL, Hua J, Ulmann L, Hirbec H. Microglia in Alzheimer disease: well-known targets and new opportunities. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:233.
26. Brown GC, Vilalta A. How microglia kill neurons. *Brain Res.* 2015;1628(Pt B):288-97.
27. González-Reyes RE, Nava-Mesa MO, Vargas-Sánchez K, Ariza-Salamanca D, Mora-Muñoz L. Involvement of astrocytes in Alzheimer's disease from a neuroinflammatory and oxidative stress perspective. *Front Mol Neurosci.* 2017;10:427.
28. Frost GR, Li YM. The role of astrocytes in amyloid production and Alzheimer's disease. *Open Biol.* 2017;7(12):170228.
29. McQuade A, Blurton-Jones M. Microglia in Alzheimer's disease: exploring how genetics and phenotype influence risk. *J Mol Biol.* 2019;431(9):1805-17.
30. D'Anna L, Abu-Rumeileh S, Fabris M, Pistis C, Baldi A, Sanvilli N, et al. Serum interleukin-10 levels correlate with cerebrospinal fluid amyloid beta deposition in Alzheimer disease patients. *Neurodegener Dis.* 2017;17(4-5):227-34.
31. Steeland S, Gorlé N, Vandendriessche C, Balusu S, Brkic M, Van Cauwenberghe C, et al. Counteracting the effects of TNF receptor-1 has therapeutic potential in Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med.* 2018;10(4):e8300.
32. Liu X, Wang K, Wei X, Xie T, Lv B, Zhou Q, et al. Interaction of NF- κ B and Wnt/ β -catenin signaling pathways in Alzheimer's disease and potential active drug treatments. *Neurochem Res.* 2021;46(4):711-31.
33. Siddiqui A, Shah Z, Jahan RN, Othman I, Kumari Y. Mechanistic role of boswellic acids in Alzheimer's disease: emphasis on anti-inflammatory properties. *Biomed Pharmacother.* 2021;144:112250.
34. Rather MA, Khan A, Alshahrani S, Rashid H, Qadri M, Rashid S, et al. Inflammation and Alzheimer's disease: mechanisms and therapeutic implications by natural products. *Mediators Inflamm.* 2021;2021:9982954.
35. Bagyinszky E, Giau VV, Shim K, Suk K, An SSA, Kim S. Role of inflammatory molecules in the Alzheimer's disease progression and diagnosis. *J Neurol Sci.* 2017;376:242-54.
36. Schettters STT, Gomez-Nicola D, Garcia-Vallejo JJ, Van Kooyk Y. Neuroinflammation: microglia and T cells get ready to tango. *Front Immunol.* 2018;8:1905.
37. Ciccocioppo F, Lanuti P, Pierdomenico L, Simeone P, Bologna G, Ercolino E, et al. The characterization of regulatory T-cell profiles in Alzheimer's disease and multiple sclerosis. *Sci Rep.* 2019;9(1):8788.

Recebido: 22 nov, 2021

Aceito: 12 set, 2022