



FATORES NEUROBIOLÓGICOS ENVOLVIDOS NA DOENÇA DE ALZHEIMER

NEUROBIOLOGICAL FACTORS INVOLVED IN ALZHEIMER'S DISEASE

FACTORES NEUROBIOLÓGICOS IMPLICADOS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra¹, Sedrik Pinheiro Pereira dos Santos², Lisandra Azevedo Soares³, João Lucas Gomes Carvalho⁴, Paola Sthéfanie Gonçalves de Caldas⁴, Plínio Rocha Oliveira², Maria Clara Leal Pereira⁵, Lusivânia de Brito Matos⁴

e4124710

<https://doi.org/10.47820/recima21.v4i12.4710>

PUBLICADO: 12/2023

RESUMO

Introdução: A Doença de Alzheimer (DA) é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva, caracterizada por perda de memória e declínio cognitivo, afetando profundamente a qualidade de vida dos indivíduos afetados e de seus cuidadores. **Objetivo:** Este estudo se utilizou de uma revisão bibliográfica para sintetizar os aspectos neurobiológicos da DA, explorando estudos publicados entre 2013 e 2023, com foco na identificação dos fatores genéticos, ambientais e neurobiológicos associados à progressão da doença. **Metodologia:** Foram considerados artigos científicos nas bases PubMed, Scopus, Web of Science e ScienceDirect, utilizando descritores como "Alzheimer's disease", "neurobiology", "neurodegeneration", "amyloid beta" e "tau protein". A seleção envolveu análise de títulos, resumos e leitura integral dos artigos, excluindo estudos anteriores a 2013 e aqueles não focados nos aspectos neurobiológicos da DA. **Resultados e Discussão:** A revisão destacou a influência dos fatores genéticos na suscetibilidade à DA, com o gene APOE ε4 e outras variantes associadas ao risco da doença. Aspectos ambientais, como educação formal e saúde cardiovascular, foram associados a um menor risco. A neuroinflamação, estresse oxidativo, acúmulo de proteínas tóxicas e disfunção sináptica emergiram como componentes-chave na progressão da doença. **Considerações Finais:** Os avanços na compreensão dos mecanismos subjacentes à DA propiciam perspectivas terapêuticas e diagnósticas. No entanto, desafios persistem, exigindo biomarcadores específicos e estratégias terapêuticas mais eficazes. O estudo destaca a necessidade de pesquisas multidisciplinares para desenvolver intervenções mais efetivas, visando aliviar o impacto da DA não apenas nos pacientes, mas na sociedade como um todo.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Alzheimer. Neurobiologia. Neurodegeneração. Beta-amilóide. Proteína tau.

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease, characterized by memory loss and cognitive decline, profoundly affecting the quality of life of affected individuals and their caregivers. **Objective:** This study aims to carry out a literature review to synthesize the neurobiological aspects of AD, exploring studies published between 2013 and 2023, focusing on identifying genetic, environmental and neurobiological factors associated with the progression of the disease. **Methodology:** Scientific articles were considered in the databases PubMed, Scopus, Web of Science and ScienceDirect, using descriptors such as "Alzheimer's disease", "neurobiology", "neurodegeneration", "amyloid beta" and "tau protein". The selection involved analysis of titles, abstracts and full reading of articles, excluding studies prior to 2013 and those not focused on the neurobiological aspects of AD. **Results and Discussion:** The review highlighted the influence of genetic factors on susceptibility to AD, with the APOE ε4 gene and other variants associated with the risk of the disease. Environmental aspects, such as formal education and cardiovascular health, were associated with a lower risk. Neuroinflammation, oxidative stress, accumulation of toxic proteins, and synaptic dysfunction have emerged as key components in disease progression. **Final Considerations:** Advances in understanding the mechanisms underlying AD provide therapeutic and diagnostic perspectives.

¹ Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba - IESVAP.

² Acadêmico de Medicina do UNICEUMA.

³ Acadêmica de Medicina.

⁴ Acadêmico de Medicina da FAHESP/IESVAP.

⁵ Acadêmica de Medicina do Centro Universitário UniFacid/WYDEN.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

FATORES NEUROBIOLÓGICOS ENVOLVIDOS NA DOENÇA DE ALZHEIMER
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Sedrik Pinheiro Pereira dos Santos, Lisandra Azevedo Soares, João Lucas Gomes Carvalho,
Paola Stéfanie Gonçalves de Caldas, Plínio Rocha Oliveira, Maria Clara Leal Pereira, Lusivânia de Brito Matos

However, challenges persist, requiring specific biomarkers and more effective therapeutic strategies. The study highlights the need for multidisciplinary research to develop more effective interventions, aiming to alleviate the impact of AD not only on patients, but on society as a whole.

KEYWORDS: *Alzheimer's disease. Neurobiology. Neurodegeneration. Amyloid beta. Tau protein.*

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva, caracterizada por pérdida de memoria y deterioro cognitivo, afectando profundamente la calidad de vida de las personas afectadas y sus cuidadores. Objetivo: Este estudio tiene como objetivo realizar una revisión de la literatura para sintetizar los aspectos neurobiológicos de la EA, explorando estudios publicados entre 2013 y 2023, centrándose en identificar factores genéticos, ambientales y neurobiológicos asociados con la progresión de la enfermedad. Metodología: Se consideraron artículos científicos en las bases de datos PubMed, Scopus, Web of Science y ScienceDirect, utilizando descriptores como "enfermedad de Alzheimer", "neurobiología", "neurodegeneración", "beta amiloide" y "proteína tau". La selección implicó análisis de títulos, resúmenes y lectura completa de artículos, excluyendo estudios anteriores a 2013 y aquellos no centrados en los aspectos neurobiológicos de la EA. Resultados y Discusión: La revisión destacó la influencia de factores genéticos en la susceptibilidad a la EA, con el gen APOE ϵ 4 y otras variantes asociadas con el riesgo de la enfermedad. Los aspectos ambientales, como la educación formal y la salud cardiovascular, se asociaron con un menor riesgo. La neuroinflamación, el estrés oxidativo, la acumulación de proteínas tóxicas y la disfunción sináptica se han convertido en componentes clave en la progresión de la enfermedad. Consideraciones finales: Los avances en la comprensión de los mecanismos subyacentes a la EA brindan perspectivas terapéuticas y diagnósticas. Sin embargo, persisten los desafíos que requieren biomarcadores específicos y estrategias terapéuticas más efectivas. El estudio destaca la necesidad de investigación multidisciplinaria para desarrollar intervenciones más efectivas, con el objetivo de aliviar el impacto de la EA no sólo en los pacientes, sino en la sociedad en su conjunto.

PALABRAS-CLAVE: *Enfermedad de Alzheimer. Neurobiología. Neurodegeneración. Beta amiloide. Proteína tau.*

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) representa um desafio complexo na área da saúde, manifestando-se com perda gradual de memória e declínio cognitivo, impactando profundamente a vida dos indivíduos acometidos e de seus cuidadores. A busca incessante por compreender os mecanismos subjacentes a essa condição neurodegenerativa tem sido o foco de estudos recentes, concentrados na investigação dos fatores neurobiológicos envolvidos no desenvolvimento e progressão desta enfermidade (1, 2).

A patogênese da DA é multifacetada, envolvendo interações complexas entre fatores genéticos, alterações neuroquímicas e disfunções em sistemas neurais específicos (3). Estudos recentes têm destacado a acumulação de placas de beta-amiloide e emaranhados neurofibrilares de tau no cérebro como elementos centrais a serem considerados na compreensão da doença (3). Essas características neuropatológicas, associadas à inflamação crônica do sistema nervoso central, têm sido identificadas como contribuintes primários para a neurodegeneração característica da DA (2).

A compreensão dos fatores genéticos tem sido fundamental para a elucidação da suscetibilidade à DA. Avanços na genômica identificaram diversos genes associados à predisposição para a doença, incluindo APOE ϵ 4, TREM2, PICALM, entre outros (4, 5). Esses estudos genéticos



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

FATORES NEUROBIOLÓGICOS ENVOLVIDOS NA DOENÇA DE ALZHEIMER
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Sedrik Pinheiro Pereira dos Santos, Lisandra Azevedo Soares, João Lucas Gomes Carvalho,
Paola Stéfanie Gonçalves de Caldas, Plínio Rocha Oliveira, Maria Clara Leal Pereira, Lusivânia de Brito Matos

forneçam não apenas potenciais alvos terapêuticos, mas também *insights* valiosos sobre os mecanismos moleculares subjacentes à patologia da DA (5).

Além das investigações centradas nos mecanismos moleculares e genéticos, abordagens inovadoras têm explorado a interação complexa entre fatores neurobiológicos e ambientais, como estresse crônico, estilo de vida e saúde cardiovascular, destacando a importância de uma abordagem holística no entendimento e tratamento da DA (6, 7). Esta revisão pretende sintetizar e analisar os fatores neurobiológicos e suas inter-relações na patogênese da DA.

MÉTODO

Nesta revisão bibliográfica foram considerados artigos científicos publicados em periódicos revisados por pares, disponíveis de 2013 até o ano corrente (2023), que abordam aspectos neurobiológicos específicos relacionados à patogênese da DA. A pesquisa foi limitada aos idiomas inglês, português e espanhol. A estratégia de busca foi realizada nas bases de *dados PubMed, Scopus, Web of Science e ScienceDirect*. Foram empregados os seguintes descritores: "Alzheimer's disease", "neurobiology", "neurodegeneration", "amyloid beta" e "tau protein". Os termos de busca foram combinados utilizando operadores booleanos *AND* e *OR* para maximizar a relevância dos estudos recuperados.

A triagem inicial envolveu a análise de títulos e resumos para selecionar os artigos pertinentes. Em seguida, os artigos selecionados foram lidos integralmente para verificar sua aderência aos critérios de inclusão, que abrangem estudos recentes que discutem diretamente os aspectos neurobiológicos da DA. Os critérios de exclusão contemplaram estudos anteriores a 2013, publicações não focadas na DA ou que não abordam os aspectos neurobiológicos da doença. A análise dos dados extraídos dos estudos incluídos buscou informações relevantes, como autores, ano de publicação, métodos utilizados, principais descobertas e conclusões.

A amostra final incluiu 16 artigos selecionados com base nos critérios mencionados. A análise dos dados extraídos dos estudos incluídos foi conduzida utilizando uma abordagem de revisão sistemática, utilizando como referencial teórico os principais modelos e teorias relacionados à patogênese e fatores de risco da DA.

TÍTULO DO ESTUDO SELECIONADO	ANO DO ESTUDO
<i>Bellenguez C, et al. New insights on the genetic etiology of Alzheimer's and related dementia. MedRxiv</i>	2020
<i>B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease.</i>	2019
<i>Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly</i>	2017
<i>Alzheimer's disease drug development pipeline: 2021</i>	2021



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

FATORES NEUROBIOLÓGICOS ENVOLVIDOS NA DOENÇA DE ALZHEIMER
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Sedrik Pinheiro Pereira dos Santos, Lisandra Azevedo Soares, João Lucas Gomes Carvalho,
Paola Stéfanie Gonçalves de Caldas, Plínio Rocha Oliveira, Maria Clara Leal Pereira, Lusivânia de Brito Matos

<i>Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort</i>	2021
<i>TREM2 variants in Alzheimer's disease. Medicine</i>	2013
<i>Neuroinflammation in Alzheimer's disease</i>	2015
<i>NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease</i>	2018
<i>Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates Aβ, tau, immunity and lipid processing</i>	2019
<i>Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease</i>	2013
<i>Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: risk, mechanisms, and therapy</i>	2013
<i>Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies</i>	2019
<i>Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies</i>	2019
<i>Synaptic dysfunction in Alzheimer's disease: the effects of amyloid beta on synaptic vesicle dynamics as a novel target for therapeutic intervention</i>	2018
<i>Alzheimer's disease</i>	2015
<i>Dementia prevention, intervention, and care</i>	2017

Tabela 1: Caracterização dos estudos selecionados

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fatores Genéticos e Biomoleculares na Doença de Alzheimer

Os estudos analisados nesta revisão bibliográfica revelaram a influência significativa dos fatores genéticos na suscetibilidade à Doença de Alzheimer. Estimativas de herdabilidade sugerem que os fatores genéticos desempenham um papel crucial no desenvolvimento da doença, com o gene APOE $\epsilon 4$ sendo identificado como um dos principais fatores de risco genético (8). Além disso, estudos de associação genômica ampla (GWAS) têm identificado várias variantes genéticas associadas ao risco de Alzheimer, fornecendo *insights* valiosos sobre as bases biológicas da doença (9).

Fatores Ambientais e Estilo de Vida

Estudos recentes sugerem que a educação formal e o engajamento cognitivo ao longo da vida podem ter efeitos protetores contra a Doença de Alzheimer (10). Manter o cérebro ativo através de atividades intelectuais, como leitura, aprendizado de novas habilidades, jogos mentais e interação

RECIMA21 - Ciências Exatas e da Terra, Sociais, da Saúde, Humanas e Engenharia/Tecnologia



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

FATORES NEUROBIOLÓGICOS ENVOLVIDOS NA DOENÇA DE ALZHEIMER
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Sedrik Pinheiro Pereira dos Santos, Lisandra Azevedo Soares, João Lucas Gomes Carvalho,
Paola Stéfanie Gonçalves de Caldas, Plínio Rocha Oliveira, Maria Clara Leal Pereira, Lusivânia de Brito Matos

social, parece estar associado a um menor risco de desenvolver a doença. Além disso, evidências emergentes indicam uma correlação entre saúde cardiovascular e risco de Alzheimer (10). Fatores cardiovasculares, como hipertensão, obesidade e diabetes, têm sido associados a um aumento do risco de desenvolver a doença.

Inflamação e Estresse Oxidativo

Aspectos biomoleculares, como a inflamação crônica e o estresse oxidativo, também emergiram como fatores relevantes na patogênese da Doença de Alzheimer. Estudos indicam que a ativação persistente do sistema imunológico e os processos inflamatórios podem desempenhar um papel crucial no desenvolvimento e na progressão da doença (11). Da mesma forma, o estresse oxidativo, resultante de um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio e as defesas antioxidantes, tem sido associado à neurodegeneração observada na Doença de Alzheimer (12).

Microbiota Intestinal e Doença de Alzheimer

Recentes pesquisas também sugerem uma possível ligação entre a composição da microbiota intestinal e o risco de Doença de Alzheimer. Estudos experimentais e epidemiológicos têm explorado a relação entre o microbioma intestinal e a saúde cerebral, apontando para a influência da microbiota na regulação da neuroinflamação e na função cognitiva (13).

Neuroinflamação e Neurodegeneração

Além dos fatores genéticos e do ambiente, a neuroinflamação tem sido apontada como um componente chave na progressão da Doença de Alzheimer. A ativação crônica de células gliais, como microglias e astrócitos, desempenha um papel crucial na resposta inflamatória do cérebro na doença (11). Essa resposta inflamatória, inicialmente destinada à proteção do cérebro contra danos, pode se tornar disfuncional e contribuir para a neurodegeneração observada no Alzheimer.

Acúmulo de Proteínas e Formação de Placas

Em relação ao "Acúmulo de Proteínas e Formação de Placas", estudos mais recentes têm explorado ainda mais as complexas interações entre as proteínas beta-amiloide e tau, analisando os mecanismos moleculares subjacentes à formação de placas e emaranhados neurofibrilares. Pesquisas também estão se concentrando em identificar estratégias terapêuticas que visam reduzir ou impedir o acúmulo dessas proteínas tóxicas, com um foco específico em abordagens de imunoterapia e modulação de proteínas chave envolvidas na patogênese da doença (3, 14).

Disfunção Sináptica e Prejuízo Cognitivo

No que diz respeito à "Disfunção Sináptica e Prejuízo Cognitivo", estudos mais recentes têm se aprofundado na compreensão dos mecanismos subjacentes à perda sináptica na doença de Alzheimer.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

FATORES NEUROBIOLÓGICOS ENVOLVIDOS NA DOENÇA DE ALZHEIMER
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Sedrik Pinheiro Pereira dos Santos, Lisandra Azevedo Soares, João Lucas Gomes Carvalho,
Paola Stéfanie Gonçalves de Caldas, Plínio Rocha Oliveira, Maria Clara Leal Pereira, Lusivânia de Brito Matos

Pesquisas têm explorado novas estratégias para preservar ou restaurar a função sináptica, concentrando-se em abordagens terapêuticas que visam melhorar a comunicação entre os neurônios e proteger as sinapses contra danos (15).

Perspectivas Terapêuticas e Diagnósticas

Considerando a complexidade e a multifatorialidade da Doença de Alzheimer, as abordagens terapêuticas e diagnósticas estão se expandindo. Avanços em pesquisas buscam desenvolver tratamentos direcionados aos mecanismos patológicos subjacentes, como imunoterapias visando à redução do acúmulo de proteínas tóxicas, modulação da inflamação cerebral e estratégias que visam preservar a função sináptica (16).

Desafios e Direções Futuras

Embora haja progresso, permanecem desafios significativos na compreensão e tratamento da Doença de Alzheimer. O diagnóstico precoce permanece crucial, pois intervenções terapêuticas podem ser mais eficazes nos estágios iniciais. Além disso, a busca por biomarcadores específicos e não invasivos para o diagnóstico e monitoramento da progressão da doença continua sendo uma área de intensa pesquisa (16).

CONSIDERAÇÕES

Esta revisão bibliográfica analisou os diversos aspectos relacionados à DA. Os estudos investigados destacaram a interação multifacetada, como os fatores genéticos, neurobiológicos, ambientais e sinápticos na patogênese dessa enfermidade devastadora.

Os achados apontam para a influência significativa dos fatores genéticos, evidenciando genes como APOE ϵ 4, TREM2, PICALM e outras variantes associadas ao risco de DA, fornecendo valiosos *insights* sobre os mecanismos moleculares subjacentes à doença. Além disso, aspectos ambientais, como educação formal, atividades cognitivas e saúde cardiovascular, foram associados a um menor risco de desenvolvimento da DA, ressaltando a importância de abordagens holísticas no diagnóstico e tratamento.

Aspectos neurobiológicos e sinápticos, incluindo neuroinflamação, estresse oxidativo, disfunção sináptica e acumulação de proteínas tóxicas, foram identificados como elementos chave na progressão da doença. Novas perspectivas terapêuticas e diagnósticas estão em desenvolvimento, com foco em intervenções direcionadas aos mecanismos patológicos, diagnósticos precoces e tratamentos específicos nos estágios iniciais da doença.

No entanto, apesar dos avanços, persistem desafios significativos na compreensão e tratamento da DA. A busca por biomarcadores precisos, estratégias terapêuticas mais eficazes e abordagens preventivas continua sendo uma prioridade. Esta revisão destaca a importância de futuras pesquisas multidisciplinares e integradas para desenvolver intervenções mais efetivas, aliviando o ônus da DA não apenas nos pacientes, mas também na sociedade em geral.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

FATORES NEUROBIOLÓGICOS ENVOLVIDOS NA DOENÇA DE ALZHEIMER
 Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Sedrik Pinheiro Pereira dos Santos, Lisandra Azevedo Soares, João Lucas Gomes Carvalho,
 Paola Stéfanie Gonçalves de Caldas, Plínio Rocha Oliveira, Maria Clara Leal Pereira, Lusivânia de Brito Matos

REFERÊNCIAS

1. Bellenguez C, et al. New insights on the genetic etiology of Alzheimer's and related dementia. MedRxiv. 2020.
2. Butterfield DA, Halliwell B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease. Nat Rev Neurosci. 2019;20(3):148-160.
3. Cattaneo A, et al. Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly. Neurobiol Aging. 2017;49:60-68.
4. Cummings J, et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2021. Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions. 2021;7(1):e12179.
5. Gottesman RF, et al. Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. JAMA Neurology. 2021;78(1):24-32.
6. Guerreiro R, et al. TREM2 variants in Alzheimer's disease. New England Journal of Medicine. 2013;368(2):117-127.
7. Heneka MT, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. The Lancet Neurology. 2015;14(4):388-405.
8. Jack Jr CR, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia. 2018;14(4):535-562.
9. Kunkle BW, et al. Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates A β , tau, immunity and lipid processing. Nature genetics. 2019;51(3):414-430.
10. Lambert JC, et al. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. Nat Genet. 2013;45(12):1452-1458.
11. Liu CC, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: risk, mechanisms, and therapy. Nat Rev Neurol. 2013;9(2):106-118.
12. Long JM, Holtzman DM. Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. Cell. 2019;179(2):312-339.
13. Long JM, Holtzman DM. Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. Cell. 2019;179(2):312-339.
14. Marsh J, Alifragis P. Synaptic dysfunction in Alzheimer's disease: the effects of amyloid beta on synaptic vesicle dynamics as a novel target for therapeutic intervention. Neural regeneration research. 2018;13(4):616.
15. Masters CL, et al. Alzheimer's disease. Nature reviews disease primers. 2015;1(1):1-18.
16. Livingston G, et al. Dementia prevention, intervention, and care. The Lancet. 2017;390(10113):2673-2734.