

A DOENÇA DE ALZHEIMER E SUA CORRELAÇÃO COM A DISFUNÇÃO DA SINALIZAÇÃO DE INSULINA NEURAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Ana Isabela de Araujo Zotti
ana.isabela.zotti@gmail.com
Theresa Rachel Jacinto de Souza Bomfim

INTRODUÇÃO AO TEMA: A Doença de Alzheimer (DA), transtorno degenerativo neurológico multifatorial, cuja patogênese envolve aspectos genéticos e ambientais, é comumente associada a um declínio contínuo cognitivo, de memória e comportamental. Posto que os principais marcadores da doença de Alzheimer são histopatológicos, como a presença de emaranhados neurofibrilares de proteína Tau hiperfosforilada e de placas amilóides, senis, formadas por agregados fibrilares do peptídeo β -amilóide, seu diagnóstico somente é confirmado post-mortem. Ademais, os tratamentos existentes não oferecem melhora efetiva para a perda de memória, o que promove a doença de Alzheimer, como um problema de saúde mundial, cuja prevalência é de 55 milhões de pessoas (World Alzheimer's Report; 2021). Diante disso, um grande esforço vem sendo realizado a fim de elucidar a patogenia da DA. **PERCURSO TEÓRICO REALIZADO:** Com o intuito de buscar por ferramentas terapêuticas eficazes capazes de reverter o declínio de memória na doença de Alzheimer, fez-se uma pesquisa bibliográfica através da plataforma Pubmed, utilizando os descritores: *Alzheimers Disease*, *Diabetes*, *Insulin Resistance*, tendo sido encontrados 1021 resultados. Foi realizada a leitura de 8 artigos pertinentes, sendo 3 selecionados por serem condizentes a perspectiva procurada: Descrição de Disfunção Sináptica e não Morte Neuronal (como descritos em MUCKE L., et al; 2000, e RICHARDSON J. C. et al; 2003), Mecanismos patogênicos similares entre as Doença de Alzheimer e Diabetes Mellitus quanto a inibição da sinalização da insulina neuronal e o tratamento com antidiabéticos. De acordo com a pesquisa, um importante impacto neurológico da DA seria a acumulação anormal de proteínas β -amilóide ($A\beta$), na forma de agregados solúveis, oligômeros de $A\beta$, que ocasionam a disfunção sináptica (Alzheimer's Association; 2022) e, ao analisar especificamente a utilização de glicose no cérebro, uma vez que sua principal fonte energética, com possível influência sobre o declínio cognitivo, percebeu-se uma menor utilização de glicose cerebral em pacientes com DA (Hoyer S; Nitsch R. J Neural Transm. 1989). Estudos posteriores indicaram a atuação dos oligômeros na inibição dos substratos receptores de insulina (IRS) e a consequente disfunção na sinalização da insulina. A sinalização da Insulina ocorre primeiramente pela liberação da insulina e sua ligação ao receptor de Insulina (RI), específico de membrana. O receptor possui mecanismo de fosforilação tirosina-quinase, que, mediado pelos substratos receptores de Insulina (IRS), sendo IRS-1 e IRS-2 os majoritários, irá transduzir a estimulação da insulina para uma série de vias distintas, tendo no cérebro a função de neuroproteção e de atuação no crescimento e sobrevivência neuronal (Vieira et. al., 2017). Um mecanismo já conhecido de inativação dos IRS é o observado em pacientes acometidos pela Diabetes Mellitus tipo 2: pela presença de citocinas pró inflamatórias elevadas, como do Fator de Necrose

Tumoral α (TNF- α), resultado da inflamação generalizada que ocorre nos tecidos periféricos. O IRS é fosforilado em resíduos de serina por diferentes quinases, como a JNK (c-Jun N-terminal cinase), inibindo a transmissão do sinal induzido pela insulina. Por meio de achados experimentais, em modelos animais não humanos transgênicos para a Doença de Alzheimer (*APP^{Swe}PS1^{deltaE9}*), observou-se que o mecanismo de inativação do IRS-1 seria similar em ambas as patogêneses, uma vez que a presença dos oligômeros de A β desencadeava uma reação inflamatória no cérebro. Nesse sentido, estimular a sinalização de insulina com medicamentos antidiabéticos sensibilizadores desta via, como a Exendina-4, provou ser uma estratégia eficaz para proteger neurônios e sinapses da toxicidade de oligômeros de A β e para recuperação cognitiva em modelos animais de DA (Bomfim et. al, 2012). **CONCLUSÃO:** Sendo a Doença de Alzheimer, responsável por significável declínio de memória, de grande prevalência mundial, cujo diagnóstico preciso não ocorre em vida e os tratamentos existentes atualmente não são efetivos quanto a reversão da disfunção sináptica, o entendimento da deficiência da sinalização da insulina observado em pacientes acometidos pela DA, assim como suas similaridades à encontrada na Diabetes Mellitus Tipo 2, permite que a Exendina-4, e similares, sejam utilizados como neuroprotetores contra o efeito sinaptotóxico dos oligômeros de A β , se apresentando como promissora ferramenta terapêutica, no desenvolvimento de um tratamento eficaz para os pacientes com a doença de Alzheimer.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Alzheimer, Diabetes, Disfunção da sinalização por insulina neuronal.

REFERÊNCIAS:

Alzheimer's Association. 2022 "Alzheimer's Disease Facts and Figures". **Alzheimers Dement** 2022;

BAGLIETTO-VARGAS D, SHI J, YAEGER DM, AGER R, LAFERLA FM "Diabetes and Alzheimer's disease crosstalk" **Neurosci Biobehav Rev** 64:272–287; 2016

BOMFIM TR, FORNY-GERMANO L, SATHLER LB, et al. "An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease-associated A β oligomers". **J Clin Invest.** 2012;122:1339–1353.

HOYER S. e NITSCH R. (1989) "Cerebral excess release of neurotransmitter amino acids subsequent to reduced cerebral glucose metabolism in early-onset dementia of Alzheimer type". **J. Neural Transm.** 75:3, 227-232.

MUCKE L. MASLIAH E., YU G. Q., MALLORY M., ROCKENSTEIN E. M., TATSUNO G., HU K., KHOLODENKO D., JOHNSON-WOOD K. MCCONLOGUE L. (2000) "High-level neuronal expression of abeta 1-42 in wild-type human amyloid protein precursor transgenic mice: synaptotoxicity without plaque formation". **J. Neurosci.** 20:11, 4050-4058.

RICHARDSON J. C., KENDAL C. E., ANDERSON R., PRIEST F., GOWER E., SODEN P., GRAY R., TOPPS S., HOWLETT D. R., LAVENDER D., CLARKE N. J., BARNES J. C., HAWORTH R., STEWART M. G. e RUPNIAK H. T. (2003) "Ultrastructural and behavioural changes precede amyloid deposition in a transgenic model of Alzheimer's disease". **Neuroscience** 122:1, 213-228.

VIEIRA M. N. N., LIMA-FILHO R. A. S., DE FELICE F. G., "Connecting Alzheimer's disease to diabetes: underlying mechanisms and potential therapeutic targets", **Neuropharmacology Rev**, 136, 160–171; 2017