

# A HIPÓTESE AMILÓIDE DO ALZHEIMER E A HIPERFOSFORILAÇÃO DA PROTEÍNA TAU

Giovana Camili Maluf  
[giovanacamilimaluf@gmail.com](mailto:giovanacamilimaluf@gmail.com)

Michelle Simão  
[michelle.simao@professor.fpp.edu.br](mailto:michelle.simao@professor.fpp.edu.br)

**PALAVRAS-CHAVE:** Doença de Alzheimer, doenças neurodegenerativas, hipótese amilóide,  $\beta$ -amilóide, proteína Tau.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO AO TEMA:** A Doença de Alzheimer é um distúrbio neurodegenerativo irreversível de aparecimento insidioso responsável pela deterioração cognitiva progressiva e perda de memória. Do ponto de vista neuropatológico, o processamento da proteína precursora amiloide é alterado, levando a um acúmulo extracelular do peptídeo beta-amilóide nas placas senis, e conseqüentemente à hiperfosforilação da proteína Tau e formação de emaranhados neurofibrilares. Tais fatores levam à perda de sinapses e neurônios, resultando em atrofia total das áreas afetadas do cérebro. Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre a hipótese amiloide do Alzheimer e a conseqüente hiperfosforilação da proteína Tau. **PERCURSO TEÓRICO:** Para o desenvolvimento do atual trabalho foi realizada uma busca de artigos científicos em bancos de revistas como Scielo, MedLine e PubMed, utilizando como descritores “Doença de Alzheimer”, “doenças neurodegenerativas” “hipótese amiloide”, “ $\beta$ -amilóide” e “proteína Tau”. Após leitura prévia e análise, foram selecionados artigos entre 1995 e 2022 que abordavam da melhor forma o tema em pauta. Dessa maneira, a hipótese da cascata amiloide para a Doença de Alzheimer (DA) foi formulada com base no aparecimento de placas amiloides extracelulares e emaranhados intraneuronais da proteína Tau no cérebro de pacientes afetados. A proteína precursora amiloide (APP) é uma proteína transmembranar que aparenta ter função relacionada aos fenômenos de neuroplasticidade e cujo processamento resulta no peptídeo  $\beta$ -amilóide ( $A\beta$ ). A clivagem da APP pode ocorrer por duas vias distintas: a via não amiloidogênica e a via amiloidogênica. Na primeira, o processamento da APP se dá pela enzima  $\alpha$ -secretase, gerando um fragmento do terminal C que sofre clivagem da  $\gamma$ -secretase, resultando na produção de um fragmento mais curto e inócua ( $p3$ ). Em contrapartida, a via amiloidogênica difere ao iniciar com a clivagem pela enzima  $\beta$ -secretase, sendo que o produto final é a produção de peptídeos com diferentes comprimentos, sendo o principal com 40 aminoácidos ( $A\beta_{1-40}$ ) e o mais amiloidogênico com 42 aminoácidos ( $A\beta_{1-42}$ ), embora ambos sejam capazes de se agregar e formar placas insolúveis. Assim o organismo humano mantém um equilíbrio fisiológico entre a produção e a depuração do peptídeo  $A\beta$ . Na cascata patológica da DA esse equilíbrio é rompido e ocorre uma acentuação da via amiloidogênica, resultando em uma superprodução e conseqüente agregamento de peptídeos  $A\beta$  no encéfalo, onde são neurotóxicos, e formam protofibrilas, fibrilas e placas senis. Os oligômeros e as protofibrilas aparentam ser os estados de aglomeração associados a maior toxicidade, exercendo uma ação inibitória sobre a potenciação de longa duração, e assim depredando a transmissão de sinais entre neurônios, afetando a plasticidade sináptica. Além disso, o acúmulo de  $A\beta$  aparenta ser a mola propulsora para a hiperfosforilação da proteína Tau, associada à estabilidade e ao funcionamento dos microtúbulos intraneurais. Sua hiperfosforilação torna-a um polímero filamentosos

insolúvel que desregula a cascata citoplasmática de fosforilação e desfosforilação, acarretando no aparecimento de emaranhados neurofibrilares intraneuronais, caracterizado por filamentos helicoidais emparelhados. Tais emaranhados com a proteína Tau também podem ser encontrados em outras patologias neurológicas, evidenciando a relação dessas alterações do citoesqueleto com as lesões cerebrais. **CONCLUSÃO:** Dessa forma, o substrato neuropatológico da DA caracteriza-se pela presença de placas amiloides e emaranhados neurofibrilares no sistema limbicocampo, córtex entorrinal e áreas corticais e subcorticais. Essa cascata patológica causa desregulação na estrutura e função sináptica, além de desencadear uma resposta inflamatória, culminando na disfunção neuronal disseminada e morte celular. Com a morte celular, o resultado final é o déficit progressivo e irreversível na neurotransmissão colinérgica, serotoninérgica, dopaminérgica e noradrenérgica. Todos esses fatores contribuem em conjunto para os sintomas clínicos de demência, característicos da patologia em pauta. Diante do exposto, destaca-se a hipótese da cascata amiloide como a explicação mais aceita para a fisiopatologia da doença de Alzheimer, porém não se pode subestimar a importância da fosforilação da proteína Tau.

#### **REFERÊNCIAS:**

1. ALMEIDA, R. I. T. A.; GONÇALVES, M. The neurochemical aspects of Alzheimer's disease. **Acta Médica Portuguesa**, v. 8, n. 10, p. 567-72, 1995.
2. DELANOGARE, E.; FLORES, D.; SOUZA, R. M.; SOUZA, L.; GASNHAR, E. L. M. Hipótese amilóide e o tratamento da doença de Alzheimer: revisão dos estudos clínicos realizados. **VITTALLE - Revista De Ciências Da Saúde**, v. 31, n. 1, p. 84–106, 2019.
3. FALCO, A. et al. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. **Química Nova**, v. 39, p. 63-80, 2016.
4. FRISONI, G. B. et al. The probabilistic model of Alzheimer disease: the amyloid hypothesis revised. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 23, n. 1, p. 53-66, 2022.
5. KARRAN, E.; DE STROOPER, B. The amyloid hypothesis in Alzheimer disease: new insights from new therapeutics. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 21, n. 4, p. 306-318, 2022.
6. KINNEY, J. W. et al. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions**, v. 4, p. 575-590, 2018.
7. SMITH, M. A. C. Doença de Alzheimer. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 21, p. 03-07, 1999.
8. TORRES, K. C. L.; SANTOS, R. R.; MAPA, F. C.; MORAES, F. L.; MORAES, E. N.; SILVA, M. A. R. Biomarkers in Alzheimer disease. **Geriatr Gerontol Aging**, v. 6, p. 273-282, 2012.