

A RELAÇÃO ENTRE O DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER E A CONFIGURAÇÃO ESPACIAL DOS MICROTÚBULOS

Nicholas Vinicius Sala da Silva
nicholas.silva@aluno.fpp.edu.br

Lucas Marqueño da Cunha
Sergio Augusto Mayer
Beatriz Essenfelder Borges

Introdução: O Alzheimer é uma doença neurodegenerativa progressiva irreversível que acarreta a perda de memória. Geralmente, essa patologia afeta pessoas acima dos 60 anos. Entretanto, quando há casos de pessoas com o desenvolvimento da doença antes dessa faixa etária, denota-se uma recorrência familiar. Existem fatores que são considerados “clássicos” no diagnóstico de uma pessoa acometida pela doença de Alzheimer, tais como: presença de síndrome demencial, déficits em duas ou mais áreas de cognição e piora progressiva da memória. Assim, compreende-se que uma das regiões afetadas por essa patologia é a região do hipocampo (que faz parte do sistema límbico) e está associada com a memória. Nessa lógica, existe uma grande relação entre a biologia celular e o diagnóstico clínico nesta patologia, visto que essa doença está intimamente relacionada as alterações no citoesqueleto das células do tecido cerebral. A desagregação microtubular está ligada ao desenvolvimento desta doença, pois os microtúbulos são essenciais para a elaboração das ramificações dendríticas, as quais possuem a função de recepção de informações trazidas por estímulos de neurônios sensitivos e seleção dessas informações, o que explica, em suma, a relação existente entre os microtúbulos e o principal sintoma dessa neuropatologia que é perda de memória. Dessa maneira o objetivo do trabalho foi identificar a relação entre a doença de Alzheimer e a organização dos microtúbulos. **Percorso teórico realizado:** Foi realizada uma revisão de literatura com levantamento bibliográfico na base de dados Google acadêmico e Biblioteca Virtual de Saúde, com os descritor em Ciências da Saúde (DeCS) doença de Alzheimer, microtúbulos e proteína TAU, utilizando o operador booleano AND. Foram selecionados artigos entre 2009 e 2021, após a leitura dos mesmos, foram selecionados 4 artigos que abordavam de forma íntegra o tema em questão. Os critérios de exclusão foram duplicidade e os que não estavam de acordo com o escopo da revisão. A proteína TAU é associada aos microtúbulos e a sua função é estabilizar os microtúbulos pela agregação das tubulinas. Nas células nervosas saudáveis a proteína TAU é normalmente encontrada nos axônios. Além disso, essa proteína pode estar em sua forma solúvel e insolúvel, que são encontradas em filamentos helicoidais pareados, que é o componente principal dos emaranhados neurofibrilares. Nesse sentido, a organização dos microtúbulos é extremamente dependente do funcionamento correto da proteína TAU, visto que a TAU promove a polimerização dos microtúbulos, ao mesmo tempo que impede a despolimerização deles, e essa atividade é regulada pelo estado de fosforilação da proteína. Em células não neuronais, a proteína TAU é encontrada no estado hiperfosforilado durante a mitose, também sendo encontrada nessa forma em neurônios da fase fetal de desenvolvimento, devido a necessidade de possíveis alterações na organização dos microtúbulos durante esse período. No sistema nervoso maduro, não se encontra, dentro dos padrões de normalidade, a proteína TAU hiperfosforilada, haja vista a necessidade de manutenção da homeostase corporal, prezando pela estabilidade estrutural dos microtúbulos. Nessa lógica, denota-se uma diferença de fosforilação em algumas localidades neuronais do sistema nervoso maduro, assim, as partes mais

distais do axônio geralmente possuem as TAU menos fosforiladas. A partir disso, no tecido cerebral de pacientes acometidos pela doença de Alzheimer, ocorre um acúmulo da proteína TAU hiperfosforilada, na forma de filamentos helicoidais pareados (PHFs). A conversão de TAU em PHFs ocorre por conta de resíduos de serina e treonina que se acumulam próximos aos sítios da proteína, favorecendo a desagregação dos microtúbulos; esse processo ocorre por conta da mediação GSK-3beta, que se encontra ativa nos pacientes de doença de Alzheimer. Esse acúmulo de filamentos helicoidais pareados transformam-se em emaranhados neofibrilares. Denota-se também nos pacientes portadores da doença de Alzheimer uma redução na quantidade de fosfatases, tais como: PP1, PP2A e PP5. Nesse sentido, é evidente que a hiperfosforilação da proteína TAU leva ao colapso estrutural dos microtúbulos, podendo causar a morte neuronal e outros problemas que levam ao sintoma clássico da doença de Alzheimer. É importante citar também que as proteínas TAU exercem um papel determinante no desenvolvimento dessa patologia degenerativa, haja vista que ela atua no processo de compactação das proteínas constituintes das estruturas dos microtúbulos. A hiperfosforilação também atua como um fator determinante no diagnóstico da doença de Alzheimer, visto que os graus de hiperfosforilação em tecidos nervosos maduros é menor, o que indica uma maior estabilidade neste tecido. No Alzheimer, ocorre justamente o contrário, porque ocorre a hiperfosforilação das proteínas TAU, se tornam filamentos helicoidais pareados, que promovem a desagregação dos microtúbulos, gerando problemas relacionados com os dendritos, que são as estruturas responsáveis pela captação e seleção de informações, vindo provocar a demência, que é o sintoma característico da doença de Alzheimer. A partir disso, o tratamento indicado busca estabilizar a cognição das pessoas afetadas por essa doença. Nesse sentido, o Ministério da Saúde oferece aos pacientes da doença de Alzheimer o medicamento Rivastigmina adesivo transdérmico para o tratamento da demência (sintoma principal). Este tratamento está previsto no protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Outro fator fundamental no tratamento de uma paciente diagnosticado com doença de Alzheimer é o fato de que a família necessita de um acompanhamento terapêutico, haja vista que os transtornos relacionados a perda de memória afetam profundamente as pessoas do ciclo familiar. **Conclusão:** A doença de Alzheimer está intimamente ligada ao citoesqueleto celular, como os microtúbulos e sua organização, visto que a integridade da estrutura dos microtúbulos é essencial para a manutenção correta das atividades nervosas.

PALAVRAS-CHAVE: microtúbulos, Alzheimer, proteína TAU.

REFERÊNCIAS

DE PAULA, Vanessa JR; GUIMARÃES, Fabiana M.; FORLENZA, Orestes V. Papel da proteína Tau na fisiopatologia da demência frontotemporal. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 36, p. 197-202, 2009.

KUMAR, V.; ABBAS, A.; FAUSTO, N. **Robbins e Cotran – Patologia – Bases Patológicas das Doenças**. 9ª Edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

MONTEIRO, Mariana Raquel; KANDRATAVICIUS, Ludmyla; LEITE, João Pereira. O papel das proteínas do citoesqueleto na fisiologia celular normal e em condições patológicas. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, v. 17, p. 17-23, 2011.