

SCIENTIFIC UPDATES

ANO 1 • VOLUME 2 • MAR/2019



ASIC 2019 Alzheimer Society International Congress

São Francisco • EUA
18 a 21 de Fevereiro



HIGHLIGHTS – ASIC 2019

ALZHEIMER SOCIETY INTERNATIONAL CONGRESS

18 a 21 de Fevereiro – São Francisco, Califórnia (EUA)

Andrea Polimeno - MTB 32 125

Jornalista pela Universidade Cásper Líbero

Sumário

- Apresentação: Frente Internacional Unida Contra o Alzheimer
- Mecanismos neuroimunológicos em depressão e Alzheimer
- Função microglial na doença de Alzheimer: perspectiva genômica
- Prevenção da neuroinflamação induzida por privação do sono
- Alterações bioenergéticas na doença de Alzheimer
- Decodificando o hipometabolismo da glicose cerebral
- *Spirochaetales*: papel microbiano na doença de Alzheimer
- Recaptação de glutamato sináptico na abordagem farmacológica
- Intervenções para a depressão em cuidadores familiares
- Perspectivas na pesquisa em Alzheimer
- Rede Colaborativa Internacional de Alzheimer – VACIN

Apresentação: Frente Internacional Unida Contra o Alzheimer

O congresso ASIC 2019 (Alzheimer Society International Congress) lançou oficialmente, entre os dias 18 e 21 de fevereiro de 2019, em São Francisco, Califórnia (Estados Unidos), o programa Frente Internacional Unida Contra o Alzheimer. O objetivo global é formular uma nova estratégia para encontrar a prevenção ou a cura da doença até 2025.¹

Descrita pela primeira vez em 1906 pelo psiquiatra alemão Alois Alzheimer, a doença de Alzheimer (DA) acomete hoje cerca de 45 milhões de pessoas no mundo.¹ Os números tendem a crescer à medida que a população envelhece. Embora não tenha cura efetiva, a DA recebe intervenções farmacológicas e não farmacológicas² comprovadamente capazes de minimizar os distúrbios associados à doença.³

Considerando que, nos últimos 40 anos, os esforços falharam em desenvolver uma abordagem definitiva para cessar a DA,² o ASIC 2019 incentivou a discussão de novas hipóteses sobre a etiologia e a prevenção potencial da DA, além de linhas terapêuticas em pesquisa. A seguir, conheça os principais destaques deste congresso.

Mecanismos neuroimunológicos em depressão e Alzheimer

A atividade imunológica disfuncional é um componente fisiológico presente na DA e no transtorno depressivo maior (TDM).⁴ Embora a abrangência da atividade imune alterada no desenvolvimento dos sintomas cognitivos de DA e TDM permaneça em investigação, há evidências de que a atividade imunológica afeta a função neuronal e a integridade dos circuitos neurais em ambas as doenças.⁴

Uma revisão recente destacou as vias imunes compartilhadas entre as patologias.⁴ Em ambos os distúrbios, alterações estão presentes em redes imunes semelhantes e nas vias de sinalização neuroendócrina.⁴ As respostas imunológicas ocorrem em locais neuroanatômicos iguais e as irregularidades morfológicas e estruturais são observadas nos mesmos domínios em DA e TDM.⁴

Tais vias incluem a ativação de citocinas neuroativas e proteínas complementares, alterações na função e no transporte de leucócitos, irregularidades na sinalização neuroendócrina e na liberação dos efeitos do estresse endógeno.⁴ Em conjunto, esses fatores contribuem

para o surgimento do estado pré-inflamatório nocivo à homeostase.⁴

O desequilíbrio na atividade imunológica prejudica a plasticidade neuronal e o metabolismo, altera a hemodinâmica cerebral e degenera a arquitetura de circuitos neurais.⁴ Na DA e no TDM, essas deficiências interferem no processamento emocional e funcional.⁴

Dado o crescente conhecimento sobre o papel que o sistema imunológico desempenha em ambas, novas oportunidades surgem para abordar farmacologicamente as vias imunes como recurso terapêutico nessas condições neurológicas.⁴

Função microglial na doença de Alzheimer: perspectiva genômica

A proliferação e a ativação da micróglia no cérebro, concentradas em torno das placas amiloides, é uma característica proeminente da DA.⁵ Evidências genéticas em humanos apontam para um papel fundamental dessa estrutura na patogênese da DA.⁵ A maioria dos genes de risco para Alzheimer são altamente expressos (e muitos são seletivamente expressos) pela micróglia.⁵

Há evidências crescentes de que a micróglia protege contra a incidência da DA, uma vez que atividades microgliais prejudicadas e respostas microgliais alteradas à beta-amiloide (A β) estão associadas ao aumento do risco da demência.⁵ Por outro lado, há também evidências significativas de que a micróglia ativada pode ser prejudicial aos neurônios.⁵ Ela pode mediar a perda de sinapses, também pode exacerbar a patologia da tau e secretar fatores inflamatórios capazes de danificar neurônios diretamente ou via ativação de astrócitos neurotóxicos.⁵

Os perfis de expressão genômica indicam múltiplos estados de ativação microglial em contextos de doenças neurodegenerativas, o que pode explicar os papéis díspares da micróglia no desenvolvimento e progressão da patologia da DA.⁵ Por exemplo, nos diferentes genes associados à DA, o receptor desencadeante da micróglia expresso no gene das células mieloides 2 (TREM2) parece desempenhar um papel central na resposta imune associada a DA.⁵

O TREM2 é um sensor lipídico e lipoproteico que, através de sua molécula adaptadora DAP12, oferece suporte à microgliose reativa.⁵ Além disso, foi demonstrado recentemente que o TREM2, interagindo com a apolipoproteína E (ApoE)

(o principal fator de risco genético para a DA), regula a ativação transcricional das células da micróglia.⁵

A implicação da resposta microglial no desenvolvimento de uma doença neurodegenerativa, como a DA, poderia decorrer de uma ativação excessiva da micróglia ou, pelo contrário, deficiente.⁵ Em consequência, a restauração da função microglial poderia ser uma opção terapêutica no tratamento da DA.⁵

Prevenção da neuroinflamação induzida por privação do sono

A neuroinflamação crônica e o sistema imunológico inato ativado são características de vários distúrbios neurológicos e psiquiátricos, incluindo demência e depressão induzidas por estresse.⁶ A privação do sono (PS) é considerada um tipo de estressor psicológico.⁶ Um trabalho recente buscou determinar se a PS estimulou a neuroinflamação e aumentou a reatividade da micróglia, e se esse processo foi mediado pelo aumento da atividade do inflamassoma NLRP3.⁶

Os autores encontraram significativa regulação positiva da atividade da caspase-1 no cérebro de modelos animais tratados com corticosterona e depois submetidos à PS, bem como naqueles submetidos apenas à PS.⁶ O aumento de caspase-1 foi dependente de NLRP3, enquanto o tratamento com um inibidor específico de NLRP3 atenuou completamente a atividade de caspase-1 induzida por PS.⁶

Além disso, nos modelos PS observaram-se aumento da reatividade da micróglia quantificada pelas células IBA+ e aumento da micróglia reativa com morfologia ameboide analisadas por imuno-histoquímica.⁶ A administração do inibidor específico de NLRP3 também atenuou as alterações induzidas por PS na morfologia microglial.⁶

Os resultados sugerem que a privação do sono ativa mecanismos neuroinflamatórios e que esses efeitos poderiam ser evitados por um inibidor seletivo da NLRP3.⁶ Estudos futuros devem investigar como a privação do sono induz a atividade de NLRP3 e a neuroinflamação.⁶

Alterações bioenergéticas na doença de Alzheimer

A hipótese da cascata amiloide propõe que a DA seja precipitada pelo acúmulo de placas contendo A β e emaranhados de tau hiperfosforilada (p-tau) para formas

familiares de início precoce da DA (EOAD).⁷ Contudo, para as formas esporádicas/tardias (LOAD) mais comuns tal acúmulo pode não ser a causa inicial da degeneração neural e poderia, em vez disso, ser consequência de outros fatores causais.⁷

Alterações bioenergéticas, por exemplo, no metabolismo energético, integram o processo natural de envelhecimento, mas, quando em desequilíbrio, podem ser um mecanismo contribuinte subjacente à LOAD.⁷ Tal condição afeta o cérebro em decorrência de seus requisitos excepcionalmente altos de energia.⁷ Assim, alterações na bioenergética e no metabolismo poderiam ser determinantes na capacidade de sobrevivência das células cerebrais, com a idade e sob estresse, sendo esses processos influenciados, por sua vez, pela predisposição genética, epigenética, meio ambiente e estilo de vida.⁷

Um estudo investigou a ocorrência de mudanças bioenergéticas em células de pacientes com LOAD e como essas mudanças podem estar relacionadas ao envelhecimento normal.⁷ Usando um conjunto de linhas de fibroblastos da pele, mostrou que células LOAD têm deficiências respiratórias, sugerindo que anormalidades bioenergéticas podem ser um mecanismo inerente à doença.⁷ Os achados corroboram a hipótese de que o comprometimento em múltiplos componentes de interação do metabolismo bioenergético possa ser um mecanismo-chave que contribui para o risco e a fisiopatologia da LOAD.⁷

Decodificando o hipometabolismo da glicose cerebral

Estudos de imagem recentes utilizando tomografia por emissão de pósitrons (PET)⁸ mostraram que os biomarcadores da lesão neuronal e a patologia da tau podem ocorrer independentemente da deposição de A β . Especialmente após o início dos sintomas clínicos, a deposição de amiloide e a disfunção cognitiva parecem tornar-se dissociadas.⁸

Dessa forma, outros mecanismos devem contribuir para a disfunção cognitiva na DA. A melhor compreensão de biomarcadores, como o hipometabolismo da glicose cerebral, traz *insights* importantes sobre a patogênese da doença, com implicações diretas para novas estratégias de diagnóstico e terapias.⁸

O hipometabolismo da glicose é um índice neurodegenerativo da DA, precedendo por décadas o aparecimento

de sintomas clínicos evidentes.⁸ A redução no metabolismo da glicose cerebral correlaciona-se intimamente com o grau de comprometimento cognitivo e a progressão de DA, refletindo a extensão da disfunção sináptica e neurodegeneração.⁸

O metabolismo interrompido da glicose cerebral tem sido proposto para mediar a deposição de A β e a hiperfosforilação de tau induzindo, estresse oxidativo, inflamação, disfunção mitocondrial, comprometimento da autofagia, excitotoxicidade e apoptose.⁸ A melhora no metabolismo da glicose cerebral pela administração intranasal de insulina melhora significativamente as habilidades cognitivas prejudicadas em pacientes com DA, incluindo memória atrasada e função verbal.⁸

Recentemente, um estudo demonstrou *in vivo* que a redução de difosfato de tiamina se correlaciona com o hipometabolismo da glicose cerebral, enquanto a deposição de amiloide não.⁸ Os autores descrevem um novo mecanismo que pode levar ao hipometabolismo da glicose cerebral na DA, como alvo útil para a terapia modificadora da doença.⁸

Spirochaetales: papel microbiano na doença de Alzheimer

Entre os principais achados patológicos no campo da microscopia com amostras cerebrais na DA está a presença de bactérias do filo *Spirochaetales* (espiroquetas).⁹ Descobertas microbiológicas nos cérebros afetados revelam espiroquetas de Lyme e dentais, assim como a presença de biofilmes intra e extracelular, e a resposta do sistema imunológico inato à presença de biofilmes microbianos extracelulares.⁹

Tais achados sugerem uma via para o desenvolvimento da DA que se iniciaria com patógenos microbianos acionando o sistema imunológico inato.⁹ Isto levaria à destruição do tecido e à formação de A β por vias bioquímicas e microbiológicas conhecidas. Nesse processo, a A β estimula a hiperfosforilação da proteína tau. Em última instância, acaba levando à formação de emaranhados neurofibrilares e desintegração dendrítica.

Todas essas etapas da via demonstraram estar presentes nas amostras analisadas, identificadas por observação patológica direta ou por vias microbiológicas/bioquímicas conhecidas.⁹ Como demonstração dessa hipótese, as

condições que afetam negativamente a DA, como diabetes, tabagismo e certas exposições a medicamentos, influenciaram um ou outro componente da via.⁹

Recaptação de glutamato sináptico na abordagem farmacológica

O glutamato é a molécula de sinalização sináptica dos neurônios.¹⁰ Assim que a sinalização é iniciada, interrompe-se no intervalo entre 0,1 e 2 ms pelos astrócitos, que absorvem e eliminam o glutamato das sinapses.¹⁰ Esse processo evita a neurotoxicidade do glutamato, causando perda de sinapses e morte de células neuronais.¹⁰

Os astrócitos produzem o transportador de aminoácidos excitatório-2 (EAAT2), o principal transportador de glutamato e 1% da proteína do cérebro.¹⁰ Na doença de Alzheimer, os astrócitos são prejudicados pela captação sináptica de glutamato.¹⁰ Em modelos experimentais em DA, o aumento da expressão de EAAT2 retarda a progressão da demência.¹⁰

Fármacos que ativassem o EAAT2 na captação de glutamato poderiam ser benéficos na abordagem da DA. Um estudo usou como alvo a proteína EAAT2 reconstituída em lipossomas e mediu a absorção de glutamato com corante vermelho fluorescente Oxonol VI.¹⁰ Para eficácia, especificidade e segurança, os fármacos ativadores de EAAT2 são estudados em modelos experimentais.

Intervenções para a depressão em cuidadores familiares

Sintomas de depressão, ansiedade e outras formas de estresse emocional são comuns em membros da família que prestam cuidados prolongados para um parente com doença de Alzheimer ou uma forma relacionada de demência.¹¹ Alguns estudos identificaram que cerca de 30% sofrem de depressão maior, com 50% a 70% relatando sintomas significativos.¹¹ A depressão, muitas vezes, não é reconhecida no cuidador, uma vez que a atenção do sistema de saúde se concentra há muito tempo exclusivamente na pessoa com demência.¹¹

No entanto, a depressão não tratada tem impacto em termos de redução da eficiência e eficácia do cuidado, aumento do isolamento social de ambas as pessoas e consequências negativas para a saúde do cuidador por meio do *continuum* de cuidados.¹¹

Profissionais de saúde precisam ser treinados para reconhecer e tratar os sintomas depressivos a fim de melhorar a qualidade de vida tanto da pessoa com demência como de seu principal cuidador.¹¹ Alguns recursos atuais comprovadamente eficazes podem ser adotados, tais como: farmacoterapia, gestão de casos e várias formas de psicoterapia – com foco na terapia cognitivo comportamental (TCC), uma vez que dispõe de base significativa de evidências.¹¹

Perspectivas na pesquisa em Alzheimer

A principal hipótese na compreensão da causa de DA permaneceu liderada pelos mecanismos relacionados à proteína A β ¹ e, nas últimas décadas, alternativas ampliaram a investigação em DA, a exemplo das hipóteses de cálcio, inflamatória, colinérgica, estresse oxidativo, hipometabolismo de glicose, via endócrina e metabólitos derivados de bactérias, entre outras.¹

Uma revisão recente de Vissel et al. concluiu que as evidências atuais são insuficientes para sugerir que a amiloide tenha um papel central ou único no Alzheimer.¹² Os autores apontam que visões alternativas da etiologia da DA são potencialmente válidas e propõem um caminho além da atual abordagem centrada na A β , porém sem excluir seu papel, em direção a um entendimento mais preciso e, em última instância, um tratamento eficaz.¹²

Entre os princípios a serem considerados para avançar na pesquisa em DA, de acordo com Vissel et al., deve-se considerar atingir primeiro o desafio estabelecido por Robert Katzman em 1986: entender a causa da doença para preveni-la. De acordo com o grupo, há um corpo significativo de novos dados, muitos dos quais levam a questões que

envolvem a precisão dos atuais critérios diagnósticos de consenso para DA e a validade da hipótese amiloide nos quais se baseiam.

O enorme esforço para relacionar os biomarcadores de A β com o risco ainda não foi atingido por estudos de outros possíveis biomarcadores, como neuroinflamação, fatores vasculares e marcadores sinápticos/de neurodegeneração.¹² O investimento futuro na pesquisa de biomarcadores longitudinais deve ser distribuído de forma mais igualitária.¹²

Mais atenção deve ser dada à compreensão das sutilezas e complexidades do declínio cognitivo. Integrar a neurociência e a psicologia da aprendizagem e da memória, a fisiologia dos sistemas, a biologia cardiovascular, a endocrinologia, a imunologia e muitas outras poderia revolucionar nossa compreensão acerca da doença.¹²

Rede Colaborativa Internacional de Alzheimer – VACIN

Com o objetivo de expandir o alcance da integração do conhecimento neste campo, a Sociedade Internacional de Alzheimer lançou a plataforma virtual VACIN (do inglês, *Virtual Alzheimer Collaborative International Network*).¹³ A rede tem capacidade para o uso de recursos de *streaming* que abrangem vídeo-aulas e teleconferências, além de redes sociais, entre outros. Profissionais interessados em se conectar, incluindo pesquisadores, médicos, profissionais de saúde e executivos de negócios em biotecnologia, em todo o mundo, poderão colaborar *on-line* nos diversos contextos da doença de Alzheimer.

Referências Bibliográficas

1. Alzheimer International Society. Disponível em: <<http://www.alzint.com/about.html>>. Acesso em: 8 mar. 2019.
2. Reisberg B, Shao Y, Golomb J, et al. Comprehensive, Individualized, Person-Centered Management of Community-Residing Persons with Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2017;43(1-2):100-17.
3. Ministério da Saúde. Alzheimer: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/alzheimer>>. Acesso em: 8 mar. 2019.
4. Herman FJ, Simkovic S, Pasinetti GM. Neuroimmune Nexus of Depression and Dementia: Shared Mechanisms and Therapeutic Targets. *Br J Pharmacol*. 2019 Jan 10.
5. Hansen DV, Hanson JE, Sheng M. Microglia in Alzheimer's disease. *J Cell Biol*. 2018;217(2):459-72.
6. Frolinger T, Smith C, FreireCobo C, et al; Ichan School of Medicine, Geriatric Research Education and Clinical Center, James J. Peters Veterans Affairs Medical Center. S305. Prevention of Sleep Deprivation Induced Neuroinflammation by Targeting the NLRP3 Inflammasome. *Ann Neurol*. 2018;84(suppl 22):S128.
7. Sonntag KC, Ryu WI, Amirault KM, et al. Late-onset Alzheimer's disease is associated with inherent changes in bioenergetics profiles. *Sci Rep*. 2017;7:14038.
8. Sang S, Pan X, Chen Z, et al. Thiamine diphosphate reduction strongly correlates with brain glucose hypometabolism in Alzheimer's disease, whereas amyloid deposition does not. *Alzheimers Res Ther*. 2018;10:26.
9. Allen B, Allawah RM, Goyal K. A Pathway to Alzheimer's disease. *Curr Neurobiol*. 2018;9(1):29-32.
10. Kurkinen M. Alzheimer's drug discovery: Targeting astrocyte synaptic glutamate uptake. *Vascular Dementia*; 22-23 fev 2018; Paris, França.
11. ALZNIT. ASIC 2019. Workshop 2: Effective Interventions for Depression in Dementia Family Caregivers: Review and Recommendations. Disponível em: <<http://www.alzint.com/workshop-2.html>>. Acesso em: 8 mar. 2019.
12. Morris GP, Clark IA, Vissel B. Questions concerning the role of amyloid- β in the definition, aetiology and diagnosis of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2018;136(5):663-89.
13. International United Front Against Alzheimer's. Disponível em: <<http://www.alzint.com/ASIC.html>>. Acesso em: 8 mar. 2019.



© 2019. Todos os direitos reservados. OS 22193

É proibida a reprodução total ou parcial sem a autorização por escrito dos editores.

Rua Verbo Divino, 2001 | Conj. 408 | Torre B | Chácara
Santo Antônio São Paulo | SP
CEP 04719-002 | 55 11 5181.6369

e-mail: partners@partnerspublishers.com.br.

As opiniões emitidas nesta publicação são de inteira responsabilidade do autor e não refletem, necessariamente, a opinião da editora.

Tiragem: 2.000 exemplares
Design editorial: Iuri Prando
Jornalista responsável: Andrea Polimeno
Revisão ortográfica: Lilian Garrafa



0800 025 0110
sac@fqm.com.br

160007863- Mar/2019 Material destinado à classe médica

FQM FARMA[®]
CONSCIÊNCIA PELA SAÚDE

Uma divisão do FQM GRUPO.

<http://www.fqmfarma.com.br/contato>