

Doença de Alzheimer: A relevância do Príon Celular Alzheimer's disease: The relevance of cellular Prion.

Mauro Miranda Santos Oliveira^a; Erik Cendel Saenz Tejada^a

a: Faculdade de Biomedicina, Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas; Av. Santo Amaro, 1239, Vila Nova Conceição, São Paulo, Brasil. CEP: 04505-001.

RESUMO

De acordo com a OMS, cerca de milhões de pessoas com o passar dos anos podem contrair a Doença de Alzheimer, descoberta pelo médico psiquiatra Alois Alzheimer em 1901 no hospital de Frankfurt onde diagnosticou a primeira paciente com a doença apresentando quadro de confusão mental, fala prejudicada e perda de memória. Nos dias atuais, esta doença ainda segue sem cura, alguns avanços foram feitos na medicina, mas com tratamentos ainda não tão eficientes. Existem algumas hipóteses e experimentos em andamento que podem servir como uma futura terapêutica contra o Alzheimer. Pesquisadores brasileiros cada vez mais tem feito progresso envolvendo doenças neurodegenerativas como a doença de Creutzfeldt-Jakob sua versão em humanos, chamado de encefalopatia espongiforme transmissível, homologa ao mal da vaca louca. No ano de 1991, o pesquisador Ricardo Renzo Brentani, pioneiro da biologia molecular no Brasil descobriu a funcionalidade do príon celular PrP^c, uma era em que todos estudavam a versão defeituosa desta proteína PrP^{sc}, provou que o príon era fundamental para todas as células do organismo, no sistema nervoso central desempenhando papel na proteção das células contra a apoptose, ataques oxidativos e orientando nas ramificações dos neurônios por onde ocorre a sinapse que em conjunto com outra proteína, descoberta por Brentani e seus colaboradores a STI-1 com o dobro do tamanho do príon, potencializa o efeito protetor que o príon exerce sobre as células. A tentativa de terapêutica consiste em criar uma molécula que interaja com o príon bloqueando a interação do aglomerado tóxico beta-amiloide.

Palavras-chave: Neurodegenerativo, PrP^c, PrP^{sc}, STI-1, Alzheimer, beta-amiloide.

SUMMARY

According to WHO, about millions of people over the years can contract Alzheimer's disease, discovered by psychiatrist Alois Alzheimer in 1901 at the Frankfurt hospital where the first patient diagnosed with the disease showing signs of mental confusion, speech memory loss and impaired . Nowadays, this disease still follows no cure, some advances have been made in medicine, but still not as efficient treatments. There are some hypotheses and experiments in progress which may serve as a future therapy against Alzheimer's. Brazilian researchers increasingly have made progress involving neurodegenerative diseases such as Creutzfeldt-Jakob disease in humans its version, called transmissible spongiform encephalopathies, homologous to mad cow disease. In 1991, the researcher Ricardo Renzo Brentani, pioneer of molecular biology in Brazil discovered the functionality of the cellular prion PrP^c, an era in which all studied the defective version of this PrP^{sc} protein proved that the prion was fundamental to all cells of the body in the central nervous system playing a role in protecting cells against apoptosis, oxidative attacks and guiding the branches of neurons where the synapses, which together with another protein, discovered by Brentani and colleagues STI-1 twice the size occurs prion potentiates the protective effect that has on prion cells. The attempt is to create a therapeutic molecule that interacts with prion blocking the interaction of toxic beta- amyloid cluster.

Key words: Neurodegenerative, PrP^c, PrP^{sc}; STI-1; Alzheimer, beta-amyloid.

História da doença de Alzheimer

Em meados de 1906, Alois Alzheimer médico psiquiatra e chefe de laboratório da Universidade de Munique descreveu o primeiro caso documentado sobre a doença de Alzheimer, que logo depois seguiria com o seu sobrenome para a história. Para a época, uma doença peculiar chamava sua atenção^{1,2,3}. Sua carreira médica iniciou-se no Hospital Municipal para Lunáticos e Epilépticos como assistente em Frankfurt dando sequência em seus estudos na área de psiquiatria e se interessando mais tarde por neuropatologia. No mesmo âmbito de trabalho conheceu Franz Nissl que assumiu a direção do Hospital no qual mais tarde formariam uma parceria para investigação de patologias no sistema nervoso, publicando em 1906 e 1918 volumes de tratados histológicos e histopatológicos do córtex cerebral^{1,2,3}.

Enquanto a origem do nome doença de Alzheimer, derivado de uma neuropatologia degenerativa que herdaria o seu nome, deu origem no hospital de Frankfurt no ano de 1901 quando uma paciente chamada Auguste D. com 51 anos de idade foi internada apresentando confusão mental, dentre elas delírios, desorientação e fala prejudicada. Em 1906 Auguste D. veio a falecer por complicações causadas por uma septicemia originadas por úlceras de pressão. O cérebro da paciente foi encaminhado ao Dr. Alois Alzheimer em Munique para investigação. Sob sua supervisão, comandou o laboratório de Anatomia Clínica junto aos seus colaboradores que logo se tornariam grandes médicos cientistas como Hans Gerhard Creutzfeldt e Alfons Jakob entre outros^{1,2,3}.

Alois Alzheimer teve a oportunidade de apresentar no 37º encontro de psiquiatria do ano de 1906 na cidade de Tubingen Alemanha, estudo realizado da paciente Auguste D. tendo como título “A doença característica do córtex cerebral”, tendo a publicação completa de sua pauta no ano seguinte^{1,2,3}. Em 1915 veio a falecer devido a uma endocardite reumática e insuficiência renal. Ainda em Frankfurt, após anos da descoberta da doença de Alzheimer, foram encontrados no porão da Universidade de Munique lâminas com material genético dos primeiros pacientes detectados com a enfermidade. Na revisão do material não foram encontrados tantas divergências que poderiam apontar uma

nova direção com relação à doença, e sim encontrada varias placas de amiloides visíveis nas camadas corticais superiores e surgimento de emaranhados neurofibrilares. Nos achados das preparações não incluíam hipocampo e córtex entorrinal, além de constatado por meio de extração de DNA com a técnica de PCR, não apontaram predisposição para desenvolvimento da doença^{1,2,3}.

Compreendendo o sistema nervoso e suas estruturas anatômicas.

Conforme descrito na literatura, anatomicamente o sistema nervoso está protegido dentro da caixa craniana onde encontramos o cérebro ou encéfalo e coluna vertebral protegendo a medula espinhal, compreendem que a caixa craniana é formada por camadas denominadas meninges e os líquidos que banham o encéfalo possuem a função de nutrir, proteger e excretar metabolismo final de células⁴.

O encéfalo é formado por estruturas distintas, cada uma com sua respectiva função, são elas: Cerebelo, que atua coordenando os movimentos da musculatura esquelética e equilíbrio; tronco encefálico (medula oblonga, ponte e mesencéfalo), controla atividades involuntárias como respirar, salivar, batimentos cardíacos, pressão arterial e as emoções; medula espinhal serve como um canal de comunicação por onde são transmitidos os impulsos nervosos entre o encéfalo e o corpo; diencéfalo (tálamo, hipotálamo, epitálamo e subtálamo) envolvidos com as emoções, sono, apetite, glândulas endócrinas, comportamento sexual além de direcionar corretamente os impulsos as estruturas certas; núcleo da base e o córtex cerebral que está dividido em lobos, (lobo frontal, lobo parietal, lobo occipital, lobo temporal e lobo da insula) que são responsáveis pelo pensamento, movimento voluntário, linguagem, julgamento, audição, memória, visão e percepção⁴.

O sistema límbico que inclui hipotálamo, tálamo, amígdala, hipocampo, corpos mamilares e giro do cíngulo são responsáveis pelo comportamento emocional, memória, aprendizado, movimentos involuntários como digestão, circulação, excreção, respiração, batimentos cardíacos chamados de funções autônomas ou vida vegetativa⁴. O encéfalo é como uma grande árvore, toda

árvore necessita de suas raízes para ficar de pé, assim é o cérebro, necessita de suas fibras nervosas formadas por neurônios para transmitir as informações a suas respectivas estruturas regulando as atividades internas essenciais à vida. Através das fibras nervosas são transmitidos os impulsos sendo que as fibras que levam a informação até o sistema nervoso central são chamadas de aferentes ou sensitivas e as que enviam os impulsos de resposta do sistema nervoso central até uma determinada estrutura são chamados de eferentes ou motoras, estes mecanismos estão exemplificados mais abaixo abordando as divisões do sistema nervoso⁴. O sistema nervoso é dividido em periférico (SNP) e central (SNC)⁴. O sistema nervoso periférico é formado por órgãos receptores e neurônios aferentes primários (sensitivos) que detectam as transformações ambientais e transmitem estas informações ao sistema nervoso central até um neurônio associativo onde o impulso elétrico ou químico será interpretado gerando resposta ao neurônio eferente (motor) que dará sequência a transmissão do impulso nervoso chegando até um determinado ponto onde deverá ocorrer a ação, o mesmo está subdividido em neurônios somáticos que induz a inervação das fibras musculares esqueléticas e neurônios autônomos (simpático e parassimpático) que estimulam ou inibem o miocárdio, musculatura lisa e glandular. O sistema nervoso central corresponde à medula espinhal e o encéfalo recebendo todos os sinais dos neurônios interpretando-os para posteriormente transmiti-los aos neurônios responsáveis pela ação de resposta⁴.

Neurônios, células da neuroglia e suas estruturas.

Um neurônio é formado por corpo celular ou soma, dendritos, axônio, células de Schwann ou Oligodendróglia, nódulos de Ranvier e bainha de mielina⁴. É no corpo celular ou soma que são encontrados o núcleo e o nucléolo onde possui também um complexo formador de componentes da membrana, enzimas sintetizadoras e químicas⁴. Este complexo é formado por corpúsculos de Nissl que são grupamentos de retículo endoplasmático rugoso no qual são responsáveis pela produção de proteínas, ainda no corpo celular encontra-se o complexo de Golgi que possui a função de empacotar as

proteínas em suas vesículas e transporta-las para outros lugares das células e muitas mitocôndrias realizando a respiração celular⁴. Ainda falando do corpo do neurônio, são encontrados os dendritos que correspondem à extensão do corpo, neles são encontrados os micros túbulos e os neurofilamentos⁴. O axônio é originado de uma região especializada chamada de cone de emergência localizado no soma que por muitas vezes pode ser um prolongamento do próprio dendrito, se diferem do corpo do neurônio e dos dendritos pela ausência de certas organelas no qual são encontradas nessas estruturas⁴. Os axônios podem ou não conter bainha de mielina, os neurônios recobertos pela bainha de mielina conduzem os impulsos mais rapidamente enquanto outros que não a possuem os impulsos são transmitidos mais lentamente, existe um local de onde os impulsos são originados, chama-se nós de Ranvier, que são junções de células adjacentes, a bainha de mielina é formada por camadas de células de Schwann no SNP e Oligodendrócitos no SNC envolvendo o axônio⁴.

As células da neuroglia dentre suas características, sustentam, nutrem, protegem os neurônios e mantém o equilíbrio do líquido intersticial, estão divididas em: Células micrógliais localizadas dentro do SNC que possuem a função de proteger o organismo contra agentes invasores e doenças, sua ação é fagocítica e limpa o organismo de restos celulares; Oligodendrócitos encontrados dentro do SNC servem de sustentação aos neurônios além de produzir a bainha de mielina nos axônios; Células ependimárias encontradas revestindo cavidades do encéfalo e medula espinhal além de produzir o líquido cefalorraquidiano e auxilia-lo na circulação; Astrócitos nutrem os neurônios, mantém condições para que os impulsos nervosos sejam transmitidos a outros neurônios e auxilia na migração de neurônios a outras partes de acordo com o desenvolvimento do encéfalo; Células de Schwann encontradas no SNP ajudam na regeneração dos neurônios; Células Satélites encontradas no SNP que tem por objetivo sustentar os neurônios nos gânglios⁴.

Regeneração celular

O nosso sistema nervoso é composto por bilhões de células nervosas, tais células descritas anteriormente fazem parte de todo o nosso corpo, sendo que no SNC essas células especializadas uma vez lesionadas são incapazes de se regenerar ou ser substituída por meio de divisão celular, pois os mesmos são células pós-mitóticas diferenciadas e incapazes de sofrer qualquer tipo de divisão, no caso de tumores cerebrais, as células neurogliais são quem sofrem diferenciação originando o tumor, já os neurônios que possuem contato com as superfícies do corpo, responsáveis por transmitir informações do ambiente externo ao SNC conseguem se regenerar, estes são correspondentes do sistema nervoso periférico (SNP). Após ser lesionada, a maioria dos neurônios conseguem formar um novo axônio, a partir deste novo axônio são formados novos brotamentos, conforme o axônio avança em sentido da célula alvo, novos brotamentos iram surgindo até alcançar o seu objetivo, estes brotamentos correspondem às células de Schwann que mesmo após a degeneração, sobrevivem e proliferam formando um caminho por onde o axônio se formou. Desta forma se tem a regeneração de um neurônio lesado. O que limita os neurônios a se autorregenerar no SNC é devido à célula oligodendroglia não formar um caminho de brotamento por onde o axônio regenerado deverá seguir, tal limitação é devido a que uma única célula oligodendroglia mieliniza vários outros axônios enquanto uma única célula de Schwann do SNP mieliniza um único axônio⁴.

Transmissão de impulsos e terminações nervosas

No nosso corpo existem milhares de receptores, cada um com sua função específica que captam sinais de calor, dor, vibrações, pressão, textura entre outros, essas transmissões de sinais da superfície do corpo para o SNC são chamados de somação espacial e temporal que calculam a intensidade do estímulo, os nervos dão origem a varias fibras paralelas na pele ou em outra região que quando estimuladas enviam os sinais para o SN, quanto maior for à quantidade de fibras nervosas afetadas, maior vai ser o estímulo e com isso a

intensidade da dor também será maior⁴. A somação temporal é decorrente ao acúmulo de estímulos nos neurônios pós-sinápticos⁴.

A transmissão de impulsos originalmente começa com a despolarização e repolarização das células mediadas por um mecanismo chamado de bomba de sódio e potássio, as células são formadas por canais iônicos que permitem que ocorra saída e entrada de sódio e potássio realizando a contração muscular e transmissão de impulsos e em questão de segundos, os polos voltam ao normal, chamado de repolarização⁴. Tais impulsos são mediados por sinapses que ocorrem a partir de estímulos internos ou externos de receptores específicos provocando a despolarização das células⁴. Quando as células atingem um limiar onde a despolarização alcança as terminações nervosas dos botões sinápticos, ocorre entrada de cálcio permitindo liberação de neurotransmissores contidos em vesículas⁴.

Considerações fisiopatológicas da doença de Alzheimer

De acordo com a OMS (Organização Mundial da Saúde) a doença de Alzheimer hoje afeta cerca de 35,6 milhões de pessoas no mundo e que este número até 2030 pode chegar a 65,7 milhões e 2050 a 115,4 milhões de pessoas, esta doença tem como principal fator de risco o envelhecimento^{5,6,7}.

Um dos aspectos da doença mais perceptível das funções cognitivas afetado é a memória recente com progressiva perda no decorrer da idade de forma irreversível^{5,8}. Dentre os sintomas, inclui-se além da perda de memória progressiva, a fala prejudicada, capacidade de autocriticas, de realizar cálculos, com o passar da idade o paciente se torna agressivo, perda da noção de espaço e realização de trabalhos manuais se tornando totalmente dependente dos familiares^{5,8}. Alguns aspectos como a vigília e a lucidez se alteram drasticamente quando a doença já está muito avançada^{5,8}. Com a doença pode-se observar também a perda de peso e depressão^{5,8}. Estudos revelam que pacientes com Alzheimer podem desenvolver apatia, significativa de perda da motivação e do interesse, tal aspecto dá-se a ausência de emoções que comumente pode ser confundido pelos familiares como sinônimo de preguiça, a

apatia pode ser confundida também com depressão embora as duas se correlacionem com déficit cognitivo sendo diferenciadas uma da outra pelo sentimento de morte significando depressão e indiferença afetiva indicando apatia⁸. Todos estes sintomas são significativos de perda de sinapses decorrente à perda em grande escala de neurônios em áreas que desempenham funções cognitivas^{4,8}.

Pesquisadores brasileiros em associação com universidades da Alemanha descrevem o que poderia ser a primeira região lesionada pela doença de Alzheimer⁹, descrito na literatura como emaranhado neurofibrilar derivado da proteína TAU assim como acúmulo de placas senis resultando em neurodegeneração^{5,9}. A formação destes emaranhados é decorrente de uma alteração química na proteína tau que é responsável por formar micro túbulos no qual ocorrem transportes de nutrientes e informações dos prolongamentos dos neurônios ao corpo celular⁹. Uma vez esta proteína modificada quimicamente promove o mau funcionamento dos micros túbulos ocasionando a morte das células cerebrais⁹. A formação das placas senis é decorrente ao acúmulo anormal da proteína beta-amiloide que também contribui para o desenvolvimento das lesões e demência^{5,9}. Estes pesquisadores defendem a ideia de que o início da doença se dá no núcleo dorsal da rafe localizado no tronco cerebral e não no córtex como a literatura e a medicina originalmente os descreviam⁹. Este trabalho é baseado na autópsia de 118 pessoas com idade média de 75 anos, ao realizar a autópsia, foi constatada lesão no núcleo dorsal da rafe em oito pessoas que não apresentavam emaranhados neurofibrilares⁹.

Já por outra linha de pesquisa envolvendo a memória, a pesquisadora neurocientista Fernanda De Felice e o bioquímico Sergio Teixeira Ferreira investigam o porquê a doença de Alzheimer causa danos aos neurônios¹⁰. Duas doenças em comum nos idosos, Alzheimer e Diabetes tipo II, pode ser a chave para preservação da memória, estas duas doenças tem em comum o mau aproveitamento da insulina, nos músculos é necessário para a absorção da glicose para ser utilizada como fonte de energia e nos neurônios é utilizada para formação de memória¹⁰. Na doença de Alzheimer os receptores para a insulina encontram-se diminuídos dificultando a ligação da insulina com o seu

receptor no qual permite a entrada da glicose nas células, através desta informação de trabalhos anteriores os pesquisadores brasileiros desconfiavam que os aglomerados da proteína beta-amiloide se juntando aos oligômeros no exterior das células causavam a redução dos receptores da insulina¹⁰. Em testes realizados com neurônios de camundongos utilizando insulina e os aglomerados beta-amiloides marcados com compostos fluorescentes observou-se que o aglomerado aderiu-se a locais próximos aos receptores de insulina, com o passar das três primeiras horas notou-se uma diminuição drástica dos receptores tornando as células resistentes à ação da insulina, após 24 horas do experimento, os neurônios perderam em sua grande maioria suas sinapses o que poderia explicar os eventos iniciais perceptíveis no Alzheimer onde o indivíduo apresenta falhas de memória¹⁰. Em um novo experimento, resolveu adicionar um medicamento utilizado no tratamento contra o Alzheimer o Rosiglitazona misturado com insulina aos neurônios antes de serem adicionados os aglomerados oligômeros, tal tratamento evitou que os oligômeros aderissem aos neurônios induzindo a morte celular e que o medicamento Rosiglitazona potencializava o efeito protetor da insulina¹⁰. Porém este tratamento só surtiria efeito nos estágios iniciais da doença, pois o experimento não se mostrou eficaz em neurônios que já havia diminuído a quantidade de receptores de insulina, tal estudo pode ser utilizado como terapêutica uma vez que o tratamento com inibidores de acetilcolinesterase e os inibidores de glutamato não impedem a morte celular e por funcionar em uma pequena parcela da população prevenindo a perda de memória em curto prazo¹⁰.

Príon celular, aspectos funcionais.

Além dos modelos anteriores propostos para a terapêutica do Alzheimer o projeto mais ambicioso envolve o príon celular^{11, 12}.

Príon celular é uma proteína sintetizada pelo organismo no qual está expressa em vários órgãos, tecidos periféricos, medula óssea, sistema imunológico, porém encontrasse em grandes quantidades no sistema nervoso central e sistema imunológico, desempenha ação protetora dos neurônios

impedindo a morte celular por apoptose, ajuda nas ramificações dos neurônios fazendo conexões entre si ajudando na sinapse e formação de memória^{11,12}. As doenças provocadas por esta proteína no sistema nervoso são denominadas de Encefalopatias espongiformes transmissíveis, cujo caráter é de causa genética, adquirida e infecciosa do qual provoca em bovinos, Encefalopatia Espongiforme Bovina (mal da vaca louca) com sua versão em humano chamado de doença de Creutzfeldt-Jakob deixando o cérebro com aspecto poroso, possui prevalência muito baixa na população, porém incurável afetando tanto em aspectos motores quanto cognitivos e pode haver conexões com a doença de Alzheimer que por sua vez possui alta incidência na população^{11, 12}. O príon celular é sintetizado por um gene chamado de Prnp formando a proteína saudável PrP^c, através de um processo que envolve modificações após a tradução de um gene de cópia única localizado em um exon, faz com que sua versão saudável PrP^c seja convertido em sua forma defeituosa PrP^{sc} também conhecido como gene de resistência da PrP^c, por ser resistente a proteases e formar agregados de proteínas^{11,12}. Existem duas hipóteses para as doenças ocasionadas por príon, à primeira é de que ocorre ganho de função devido ao acúmulo da versão defeituosa PrP^{sc} no sistema nervoso, esta proteína defeituosa converteria a versão saudável do príon PrP^c levando ao acúmulo de PrP^{sc} provocando degeneração dos neurônios e efeito citotóxico a partir de um fragmento de PrP^c₁₀₆₋₁₂₆ conhecido como peptídeo neurotóxico induzindo a morte celular, reforçando a ideia da hipótese de ganho de função, contudo esta hipótese embora amplamente aceita ainda não foi provada, a segunda hipótese é a de perda de função, da qual se tem o esgotamento da PrP^c e a versão defeituosa se prolifera as custas deste esgotamento que na falta de proteção celular as células ficariam vulneráveis e susceptíveis a doenças de príon. Diversos testes foram feitos tanto em camundongos quanto em cérebros de chimpanzés, ambos os resultados houve disparidades, onde nos chimpanzés a inserção de PrP^{sc} em acúmulo resultou em doenças parecidas com Creutzfeldt-Jakob, já em camundongos o acúmulo de PrP^{sc} não convertia a versão saudável do príon em defeituosa^{11,12}.

Em 1990 o biólogo molecular Charles Weissmann criou a hipótese que o príon celular não tinha significado para o organismo, a partir disto montou uma linhagem de camundongos geneticamente modificados do qual não expressavam a PrP^c tentando provar que a falta desta proteína não era prejudicial a saúde, por hora o experimento funcionou, mas com o passar do tempo de vida destes camundongos apresentou taxa de decaimento cognitivo nos testes feitos em laboratório¹¹. No ano seguinte o médico pesquisador brasileiro Ricardo Renzo Brentani, pioneiro da biologia molecular no Brasil desenvolveu uma hipótese de que a versão saudável do príon tinha papel importante no organismo, onde na época o foco investigativo estava voltado para a versão defeituosa da proteína, através da teoria que poucos acreditavam proposto por Brentani que na dupla fita de DNA continham regiões de síntese de duas proteínas que poderiam interagir quimicamente, acionando ou amplificando ainda mais os efeitos protetores¹¹. Em conjunto com os pesquisadores Vilma Martins, Sandro de Souza, Vivaldo Moura Neto, Rafael Linden e Iván Izquierdo descobriram uma proteína que era maior que o príon celular batizada mais tarde de STI-1 e que atuava em conjunto com o mesmo, potencializando o efeito protetor que o príon exerce sobre as células tanto do sistema nervoso quanto em outras células do organismo, como por exemplo, no sistema imune modulando resposta inflamatória e proteção de ataques químicos ao coração^{11,12}.

O príon celular é uma proteína ancorada na superfície das células das quais diversas outras proteínas se ligam a ela, desencadeando tanto efeitos tóxicos como protetores, tais interações liberam um estímulo para o interior da célula que se dá tanto por uma proteína que fica atravessada entre a membrana lipídica da célula, transportando a informação do meio externo ao meio interno quanto ao mergulho do próprio príon ao interior da célula transmitindo as informações protetoras, demonstrado em um experimento marcando o príon com uma substância verde fluorescente, foi possível visualizar este mecanismo de interação entre o meio externo e interno, contudo sem este mecanismo as células ficariam desprotegidas, reforçando a ideia que a morte celular pode

ocorrer tanto por toxicidade desencadeado por algumas proteínas quanto esgotamento da PrP^c^{11,12,13}.

Já no Alzheimer, o acúmulo do peptídeo beta-amiloide no sistema nervoso impede o bom funcionamento do príon celular ao enviar sinais para o interior da célula, com isso os neurônios se degradam e é levada a morte celular^{11, 12}. Os pesquisadores brasileiros Marco Prado, Gláucia Hajj e Vilma Martins discutem a ideia de que a interferência entre o peptídeo beta-amiloide e o príon celular possa gerar uma terapêutica contra o Alzheimer prevenindo os efeitos causados pelos oligômeros que são tóxicos ao sistema nervoso^{11,12}. Os estudos feitos por Vilma demonstra que a proteína STI-1 produzida pelos astrócitos se liga ao príon celular disparando sinais químicos no qual favorece a sobrevivência das células nervosas, contudo o mau funcionamento do príon celular pode favorecer o surgimento de doenças neurodegenerativas, porém os efeitos benéficos do príon são observados somente em um indivíduo saudável, com o envelhecimento o corpo passa a processar em grandes quantidades proteína beta-amiloide que se acumulam formando o oligômero beta-amiloide do qual bloqueia o sinal do príon^{11,12}.

Vilma Martins e Marco Prado tentam usar a proteína STI-1 como inibidor da proteína beta-amiloide, impedindo que esta se ligue ao príon celular na tentativa de conter o avanço da Doença de Alzheimer em modelos animais do qual este mecanismo possa servir como uma futura terapêutica^{11,12}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Hoje, novas possibilidades estão sendo estudadas para melhoria na qualidade de vida do portador da doença tanto quanto novas teorias do que originaria a doença de Alzheimer, parcerias entre cientistas brasileiros e estrangeiros vêm demonstrando por meio de pesquisas progressos na tentativa de se gerar uma terapêutica mais eficaz, contendo a evolução da doença ou proporcionar um conforto maior ao portador da doença de Alzheimer, por ainda não possuir cura e ser intrigante, este novo modelo proposto pelos cientistas brasileiros inspiram laboratórios que antes haviam perdido o fôlego na busca

de novas linhas de raciocínio a retomarem as atividades em uma corrida contra o tempo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fuentes P. Enfermedad de Alzheimer: una nota histórica. Rev. chil. neuro-psiquiatr. 2003; 41 (2): 9-12.
2. Bick K, Terry R, Katzman R. The early story of Alzheimer Disease. ed. Alzheimer Disease. New York, Raven Press, Ltd., 1994
3. Kircher T, Wormstall H. Origin of Alois Alzheimer's Interest in Neurohistology. Am J Psychiatry 1996; 153; 1369-70.
4. Kutchai HC, Willis-jr WD. Berne e Levy, fundamentos de fisiologia. In: Matthew N. Levy, Bruce A. Station, Bruce M. Koeppen, editors. Berne and Levy Principles of Physiology. 2nd ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006.p.31-54, 75-158.
5. Sereniki A, Vital MABF. A doença de Alzheimer: Aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. Rev Psiquiatr RS. 2008; 30.
6. Associação Brasileira de Alzheimer. [Citado 10 out 2013] Site disponível em <http://abraz.org.br/sobre-alzheimer/evolucao-da-doenca>.
7. Portal Brasil. [Citado em 03 nov. 2013]. Site disponível em <http://www.brasil.gov.br/saude/2012/04/casos-de-demencia-mental-no-mundo-podem-triplicar-ate-2050-afirma-oms>.
8. Teixeira Jr AL, Caramelli P. Apatia na doença de Alzheimer. Rev Bras Psiquiatr. 2005.
9. Grinberg LT, Rub U, Ferretti REL, Nitrini R, Farfel JM, Polichiso L, et al. The dorsal raphe nucleus shows phosphor-tau neurofibrillary changes before the transentorhinal region in AD. A precocious onset? Neuropathology and Applied Neurobiology. 2008; 35: 406-16.
10. De Felice FG, Vieira MNN, Bomfim TR, Decker H, Velasco PT, Lambert MP, et al. Protection of synapses against Alzheimer's-linked toxins: insulin signaling prevents the pathogenic binding of Abeta oligomers. PNAS. 2009; 106; (6): 1971-76.

11. Linden R, Martins VR, Prado MAM, Cammarota M, Izquierdo I, Brentani RR. Physiology of the Prion Protein. *Physiol. Rev.* 2008; 88: 673-728.
12. Martins VR, Brentani RR. The biology of the cellular prion protein. *Neurochemistry International* 2002; 41: 353-355.
13. Caetano FA, Beraldo FH, Hajj GNM, Guimaraes AL, Jurgensen S, Sampaio APW, et al. Amyloid-beta oligomers increase the localization of prion protein at the cell surface. *International Society for Neurochemistry, J. Neurochem.* 2011; 117: 538-53.