

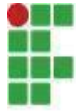
INSTITUTO FEDERAL DO PARANÁ

TADEU WASICK NETO

**DOENÇA DE ALZHEIMER: A BIOTECNOLOGIA COMO
FERRAMENTA NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**

LONDRINA

2018



INSTITUTO FEDERAL DO PARANÁ

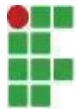
TADEU WASICK NETO

**DOENÇA DE ALZHEIMER: A BIOTECNOLOGIA COMO
FERRAMENTA NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**

Trabalho de Conclusão de Curso, modalidade
Revisão Bibliográfica, apresentado ao curso
Técnico em Biotecnologia Integrado ao Ensino
Médio do Instituto Federal do Paraná.

LONDRINA

2018



FOLHA DE APROVAÇÃO

TADEU WASICK NETO

DOENÇA DE ALZHEIMER: A BIOTECNOLOGIA COMO FERRAMENTA NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Trabalho de Conclusão de Curso, modalidade Revisão Bibliográfica, apresentado ao Curso Técnico em Biotecnologia Integrado ao Ensino Médio do Instituto Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do título de Técnico em Biotecnologia.

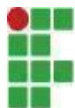
Orientador: _____

Prof. Omar Arafat Kdudsi Khalil

Prof. Bruno Duarte Zioldo

Profa. Ariela Oliveira Holanda

Londrina, 19 de novembro de 2018.



AGRADECIMENTOS (OPCIONAL)

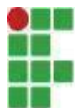
Sinto que devo agradecer, mas abstenho-me de apenas ir para o clichê. Esta seção é bem mais que apenas algumas páginas do meu trabalho. Este é o local onde irei demonstrar com o máximo de veracidade ao que eu sou grato.

Este trabalho é um rito final, ele marca o fim destes quatro anos de ensino no curso de Biotecnologia do Instituto Federal do Paraná, e me sinto obrigado a dizer que muita coisa mudou nestes anos, coisas das quais devo agradecer.

Não sou a pessoa mais religiosa, admito. Mas não conseguiria deixar de agradecer à Deus. Sou uma pessoa que independente de qualquer dificuldade, pude sempre seguir em frente. Se como creio, há a existência de um Deus, este me ajudou por toda minha vida. Mesmo no meu nascimento, que tudo parecia ir ao caminho errado, por um acontecimento que poderia ser chamado de milagre, pude ter o prazer de viver e descobrir o mundo.

À Melissa Carolina Volpini Wasick, minha mãe, devo muito mais que poderia explicitar aqui. Minha mãe sempre fez todo o possível para me dar as condições necessárias para que eu possa me focar nos estudos, mesmo que para isso ela tenha que trabalhar mais. Ela sempre me apoia com tudo o que preciso, por isso deixo meus agradecimentos à esta mulher maravilhosa que fez o árduo trabalho de ser “mãe” e ainda pior, ser “minha mãe”.

Está próxima pessoa merece um agradecimento um tanto diferente, não é alguém que sempre esteve comigo, nem alguém que estará apenas até o final deste curso. A próxima pessoa foi inicialmente minha colega de classe, mas veio a se tornar muito mais que isso. Ana Beatriz Ribeiro Campana, minha companheira, minha melhor amiga e minha namorada. Eu realmente não queria entrar no clichê, mas o simples fato de falar coisas como: “Esta pessoa se tornou um parceiro para toda a vida”, ou “Ela é o amor da minha vida”, já destinaria meu texto à tal adjetivo. Em vez disso, direi algumas coisas em busca de algo que possa simbolizar o que sinto, o alvo desde agradecimento deve ser capaz de captar com mais clareza que qualquer outro apaixonado por aí. “Yer Jalan Atthirari Anni”? Seria um eufemismo, a lua não tem tanto valor assim para mim; Entender a humanidade através de jogos como Minecraft? Isto pode explicar muita coisa, talvez não o que eu queira agora; Esticar o braço a frente indicando o tamanho do amor? Isto até pode ser uma boa ideia; Discutir países e métodos Montessorianos ao conjunto com futuro que desejamos? Isso na verdade acho que tem um significado considerável, mas nem com todos artifícios que a língua me permite, eu conseguiria explicar tal fato. Deixarei que o alvo deste agradecimento chegue a algo que apenas ele pode fazer, subentender o que está por trás de cada palavra deste texto.



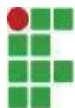
Ministério da Educação

Agradeço ao professor de biotecnologia/ química/ microbiologia/ bioquímica/ controle de qualidade/ biotecnologia de biofarmacos e produtos naturais, que além de ter dado aula para minha turma durante os quatro anos do curso, foi a pessoa que eu escolhi para ser meu orientador. Omar Arafat Kdudsi Khalil é uma das pessoas mais inteligentes e capacitadas que conheço, e durante a produção deste trabalho, me ensinou muito sobre a escrita científica, sobre métodos de pesquisa e na organização do trabalho. Além de ceder algumas aulas para a produção de trabalho na reta final.

O Quadrilátero é uma entidade que merece minha atenção, nos últimos dois anos, vocês estiveram comigo, participando junto dos trabalhos, saindo juntos, e ajudando uns aos outros nas dificuldades (acadêmicas ou não). Não sei se estaremos todos juntos nos próximos anos, mas este tempo que passamos juntos me ajudou muito, e sem dúvidas levarei comigo para a vida. Agradeço por ter tido vocês neste ensino médio, vocês fizeram minha experiência acadêmica muito melhor.

Como não gostaria de ter que escolher um a um, e não quero que este trabalho possua 20 páginas de agradecimento, terei que sintetizar um grande grupo aqui. À todos meus amigos que estiveram comigo durante minha vida, não só aqueles que estiveram comigo no IF, mas àqueles que tive antes de entrar. Muitos deles não mantive contato, não por divergências ou algo assim, mas acredito que é inevitável. Agradeço a meus antigos amigos do Célia Moraes, que me propiciaram um ensino fundamental bastante divertido. Agradeço aos amigos que fiz no NAAH/S, que viajaram comigo, participaram de oficinas e tornaram minha experiência neste núcleo a melhor possível. Aos amigos que fiz no IF: àqueles com os quais eu estudei; àqueles com quem compartilho a Coca-Cola de cada dia; aqueles que estão sempre animados, e tentam fazer do IF um lugar melhor. E é claro, há outros, amigos que vão a festinhas comigo, que jogam RPG, que vem até minha casa para fazer qualquer coisa, que mesmo que eu fique por meses distante, tem o laço de amizade intacto. Vlw guys!

A turma de Biotecnologia de 2015, à melhor, com certeza! (Desculpe outros anos) Nós, desta turma, não fomos qualquer turma, fomos uma turma que já passou por muitas dificuldades, por mais que tentem negar, nós sabemos que fomos os testes de uma metodologia mal estruturada, mas mesmo assim, por nós mesmos, procuramos mudança e com dezenas de assembleias moldamos o curso, chegando ao que possuímos hoje. Não poderia achar uma sala melhor, pois os alunos desta adquiriram senso crítico, criatividade, e quando é necessário, sabemos nos posicionar como um. Sentirei saudades! Sou grato pela turma que tive durante estes 4 anos.

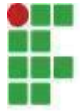


Ministério da Educação

Ah, claro! Os professores! Não só eles! Mas o Instituto como um todo. Não dá para falar de experiência acadêmica sem falar da instituição de ensino. O corpo docente do instituto foi de suma importância para meu desenvolvimento, meus interesses e habilidades são em grande parte, por ensinamento dessas pessoas, que são guerreiros. Num país como o nosso, ser professor é um desafio, e além de meus agradecimentos, vocês tem minha admiração. E é claro, há toda uma parte que é geralmente esquecida, mas também sou grato à toda a estrutura que deixa o IF funcionar. À Administração no Instituto, à SEPAAE, aos técnicos de laboratório, às “tias da limpeza” e qualquer outro que eu possa ter esquecido, obrigado!

Agora, mandarei a verdade, estes 4 anos me renderam noites em claro, um bom tanto de estresse entre outros fatores dos quais não entrarei em detalhes. Mas é natural, não há como concluir o Ensino Médio sem uma boa pitada de estresse, ainda mais quando é necessário fazer um TCC. Mas da mesma forma que é necessário calejar os dedos para aprender a tocar um instrumento, é necessária uma exigência maior desta instituição com seus alunos. Mesmo tendo reclamado no passado, creio que devo agradecer até mesmo à essas experiências. Aliás, são com essas com as quais mais se aprende.

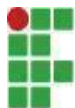
Enfim, entre boas e más experiências, não sinto vontade de mudar nada: cada dia, cada aula, cada momento foi de grande importância para minha formação pessoal. Por isso, de maneira geral, não basta agradecer um ou outro, devo agradecer à tudo isso como um todo, o conjunto de tudo que compôs minha experiência neste curso. Deixo meus mais sinceros agradecimentos a tudo que me transformou e contribuiu para meu crescimento e fortalecimento, é inegável que levarei intrinsecamente por toda minha vida todos aqui citados e até mesmo qualquer pessoa ou circunstância que não citei por qualquer motivo.



Ministério da Educação

“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível.”

(Charles Chaplin)



RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência e afeta principalmente pessoas com mais de 60 anos. Devido a tendência ao envelhecimento da população mundial, esta doença é um grande alvo de pesquisas que procuram elucidar sua fisiopatologia bem como as melhores formas de diagnóstico e tratamento para que seus portadores possam obter melhor qualidade de vida. Neste contexto, a biotecnologia é uma área bastante promissora, pois suas ferramentas podem levar (i) ao entendimento e aplicação de biomarcadores relacionados ao diagnóstico mais precoce da doença, (ii) a compreensão e elucidação de vias do seu desenvolvimento, informações necessárias para a compreensão de sua natureza e que estão relacionadas a obtenção formas mais efetivas de tratamento, bem como (iii) a pesquisa de novas moléculas a partir de seres vivos, modificados ou não, úteis para o tratamento desta patologia. Desta forma, este trabalho de conclusão de curso objetivou a revisão de literatura sobre DA, tratando sobre sua definição, etiologia, diagnóstico, tratamento e implicações da biotecnologia neste contexto. Atualmente há pesquisas apontando o potencial de novos biomarcadores como alvos potenciais para o diagnóstico da DA, como a β -amiloide e miRNA's presentes em diversas partes do organismo. Há também grande diversidade pesquisas de moléculas obtidas por biossíntese - em especial vegetal – para o tratamento da DA. A huperzina-A, a berberina, a cafeína e a galantamina são exemplos de biomoléculas vegetais com ações e aplicações promissoras em DA. Foram abordados neste trabalho três vertentes biotecnológicas em relação à DA: pesquisas por potenciais biomarcadores, pesquisas que demonstrem a eficácia de alguns biofármacos obtidos biotecnologicamente e terapias gênicas que possam reduzir perdas neuronais causadas pela DA.

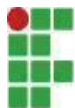
Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Biotecnologia. Biomarcadores. Terapia Genética. Biofármacos.



ABSTRACT

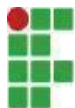
Alzheimer's Disease (AD) is the most common form of dementia and affects mainly people over 65 years. Due to the aging tendency of the world population, this disease is a major target for research that seeks to elucidate its pathophysiology as well as the best forms of diagnosis and treatment so that its carriers can obtain better quality of life. In this context, biotechnology is a very promising area, as its tools may lead to (i) the understanding and application of biomarkers related to the earlier diagnosis of the disease, (ii) the understanding and elucidation of pathways of its development, understanding of their nature and what are related to obtaining more effective forms of treatment, as well as (iii) the research of new molecules from living beings, modified or not, useful for the treatment of this pathology. In this way, this work of course completion aimed at reviewing the literature on AD, addressing its definition, etiology, diagnosis, treatment and implications of biotechnology in this context. Currently there are researches pointing to the potential of new biomarkers as potential targets for the diagnosis of AD, such as β -amyloid and miRNAs present in various parts of the body. There is also a great diversity of researches of molecules obtained by biosynthesis - especially vegetable - for the treatment of AD. Huperzin-A, berberine, caffeine and galantamine are examples of plant biomolecules with promising actions and applications in AD. In this work three biotechnological aspects regarding AD were investigated: potential biomarkers, researches that demonstrate the efficacy of some biotechnologically obtained biopharmaceuticals and gene therapies that can reduce neuronal losses.

Key-words: Alzheimer's disease. Biotechnology. Biomarkers. Gene Therapy. Biopharmaceuticals.



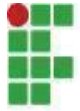
LISTA DE FIGURAS (Obrigatório à partir de 5 figuras)

FIGURA 1 – Diferentes regiões do cérebro, com as áreas mais afetadas pela DA destacadas em vermelho.	16
FIGURA 2 – Representação esquemática da (A): Via não amiloidogênica; e (B): Via amiloidogênica.	17
FIGURA 3 – Esquematização da clivagem proteica da PPA por via amiloidogênica.	18
FIGURA 4 – Esquema do enovelamento e agregação da β A.	19
FIGURA 5 – Estrutura geral dos microtúbulos.	20
FIGURA 6 – Desestabilização dos microtúbulos e formação dos emaranhados neurofibrilares.	20
FIGURA 7 – Terapia genética com neurotrofinas.	24
FIGURA 8 – Métodos de uso do PGC-1 α para o tratamento de DA.	26
FIGURA 9 – Mecanismos alvo da Galantamina, Huperzina-A, Berberina e Cafeína na sinapse.	28
FIGURA 10 – Fórmula estrutural da huperzina-A.	29
FIGURA 11 – Fórmula estrutural da berberina.	29
FIGURA 12 – Fórmula estrutural da cafeína.	30
FIGURA 13 – Fórmula estrutural da Memantina.	31
FIGURA 14 – Fórmula estrutural do α -tocoferol (vitamina E).	32
FIGURA 15 – Fórmulas estruturais dos inibidores de acetilcolinesterase aprovados pela FDA.	33
FIGURA 16 – Rota biosintética da galantamina.	34



LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS (Em ordem alfabética)

Sigla/abreviatura ACh	Acetilcolina
Sigla/abreviatura AChE	Acetilcolinesterase
Sigla/abreviatura IACHe	Inibidor de Acetilcolinesterase
Sigla/abreviatura ADRDA	<i>Alzheimer Disease and Related Disorders Association</i>
Sigla/abreviatura DA	Doença de Alzheimer
Sigla/abreviatura EOAD	<i>Early Onset Alzheimer Disease</i> (Doença de Alzheimer de início precoce)
Sigla/abreviatura LOAD	<i>Late Onset Alzheimer Disease</i> (Doença de Alzheimer de início tardio)
Sigla/abreviatura LNGFR	<i>Low-affinity NGF receptor</i>
Sigla/abreviatura NINCDS	<i>National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke</i>
Sigla/abreviatura NGF	<i>Nerve Growth Factor</i> (fator de crescimento neuronal)
Sigla/abreviatura NT	Neurotrofinas
Sigla/abreviatura NTRK1	<i>Neurotrophic tyrosine kinase receptor type 1</i>
Sigla/abreviatura NGS	<i>Next-Generation Sequencing</i> (Sequenciamento de ácidos nucleicos de nova geração)
Sigla/abreviatura p75NTR	<i>p75 neurotrophin receptor</i>
Sigla/abreviatura PSEN1	<i>presenilin 1</i>
Sigla/abreviatura PSEN2	<i>presenilin 2</i>
Sigla/abreviatura PPA	Proteína Precursora da Amiloide
Sigla/abreviatura TrkA	<i>tropomyosine receptor kinase A</i>
Sigla/abreviatura α -CTF	<i>α-Carbon Terminal Fragment</i>
Sigla/abreviatura α -APPs	<i>α-secreted amyloid precursor protein</i>
Sigla/abreviatura β -CTF	<i>β-Carbon Terminal Fragment</i>
Sigla/abreviatura β -APPs	<i>β-secreted amyloid precursor protein</i>
Sigla/abreviatura β A	β -Amiloide
Sigla/abreviatura β A40	β -Amiloide com 40 fragmentos de Aminoácidos
Sigla/abreviatura β A42	β -Amiloide com 42 fragmentos de Aminoácidos



LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Mudanças na quantidade de miRNA em pacientes com DA.

22



Sumário

1 INTRODUÇÃO	13
2 DESENVOLVIMENTO	14
2.1 ALZHEIMER	14
2.2 HISTOPATOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER	15
2.2.1 PLACAS NEURÍTICAS DE β -AMILÓIDE	16
2.2.2 EMARANHADOS FIBILARES DE PROTEÍNA TAU HIPERFOSFORILADA	19
2.3 A BIOTECNOLOGIA NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER	21
2.3.1 DIAGNÓSTICO	21
2.3.2 TRATAMENTO	23
2.3.2.1 TERAPIA GENÉTICA ATRAVÉS DO NGF	23
2.3.2.2 TERAPIA GENÉTICA COM PGC-1 α	26
2.3.2.3 BIOFÁRMACOS	27
2.3.2.3.1 ANTIOXIDANTES	31
2.3.2.3.2 INIBIDORES DA ACETILCOLINESTERASE (AChE)	32
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS	35
REFERÊNCIAS	37

1 INTRODUÇÃO

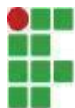
A Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência e afeta principalmente idosos. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (2017), há mais de 50 milhões de portadores de demência, sendo esta a sétima maior causa de morte no mundo. Entre 60 a 70% dos casos de demência são diagnosticados como DA.

Como agravante, é previsto que estes números aumentem rapidamente nos próximos anos visto que a incidência da DA aumenta com a idade. Estimativas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) apontam o envelhecimento da população brasileira, havendo intenso aumento da população brasileira idosa nas próximas décadas; desta forma, pesquisas e avanços científicos que visam o diagnóstico, tratamento ou cura da DA são cada vez mais comuns, necessários e estratégicos para a melhoria de qualidade de vida de portadores desta doença.

A doença ocorre devido a deposição de placas de β -amiloide e agregados de proteína tau hiperfosforilados o que leva a perda neuronal declínio de capacidades cerebrais, ocorrendo problemas relacionados à memória, raciocínio lógico, atividades cotidianas.

As pesquisas e estudos relacionados a compreensão da natureza, etiologia e manifestação da DA são importantes não apenas para o seu entendimento, mas também porque poderão levar a formas mais efetivas de tratamento. A biotecnologia pode auxiliar neste processo, pois pode se valer de ferramentas básicas da bioquímica e da biologia molecular para a elucidação de pontos-chaves ainda desconhecidos sobre a DA. É fundamental também a pesquisa aplicada nesta área, direcionada a obtenção de moléculas ou outras formas de tratamento inovadores que, se não levarem a cura, ao menos possam amenizar seus sintomas.

Assim, a biotecnologia apresenta-se como uma área bastante promissora, sendo importante a realização de pesquisas e construção de trabalhos que visem compilar e divulgar conhecimentos recentes sobre suas implicações na DA. Desta forma, esta pesquisa teve a finalidade de construir um trabalho de conclusão de curso com conhecimentos relacionados à aplicação biotecnológica no tratamento da DA por meio da obtenção e análise de informações científicas sobre o tema de forma sistemática.



2 DESENVOLVIMENTO

2.1 Alzheimer

A Doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência degenerativa irreversível, correspondendo entre 60% a 70% dos casos (WHO, 2017). De acordo com as Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, da Academia Brasileira de Neurologia (2013), a DA, assim como outras demências, é caracterizada por prejuízos na linguagem, na capacidade intelectual, no raciocínio e na memória do indivíduo afetado.

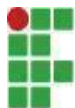
Foi inicialmente descrita pelo neurofisiologista e psiquiatra Alois Alzheimer em 1906, que tratava Auguste Deter, uma mulher de 51 anos levada pelo marido ao seu consultório, pois este se queixava que Auguste possuía dificuldades com atividades cotidianas e apresentava casos de amnésia. Após o falecimento da mulher, Alois Alzheimer examinou seu cérebro, verificando placas neuríticas e emaranhados fibrilares (CIPRIANI et al., 2010), que até hoje se apresentam como as características mais relevantes para o seu diagnóstico.

A OMS em 2010 aponta que havia cerca de 754,6 milhões de pessoas com idade igual ou superior aos 60 anos, e projeções indicam que o número pode aumentar à 1,2 bilhão em 2025 e ainda podendo alcançar os 2 bilhões em 2050. No Brasil, estimam-se que em 2020, 29,8 milhões de pessoas estarão com idade igual ou superior a 60 anos, sendo 4,7 milhões com idade igual ou superior aos 80 anos.

Cerca de 50 milhões de pessoas sofrem atualmente de demência e é a sétima maior causa de morte no mundo. Em 2010 eram calculados 35,6 milhões de pessoas com a síndrome, e é estimado que o número dobre a cada 20 anos, ou seja 35,7 milhões em 2030 e 115,4 em 2050.

A Doença de Alzheimer pode ser classificada de duas formas: (i) de acordo com os genes envolvidos no surgimento da doença e (ii) conforme a idade do surgimento dos primeiros sintomas (PIACERI; NACMIAS; SORBI, 2013).

Com base nos genes responsáveis pelo surgimento da doença, pode-se classificar DA em duas categorias: familiar e esporádica. A familiar ocorre quando sua herança é baseada em genética mendeliana e o surgimento da doença é causado por três principais genes: o gene PPA (Proteína Precursora da Amilóide); PSEN1 (presenilin 1) e PSEN 2 (presenilin 1) (PIACERI; NACMIAS; SORBI, 2013). Já a esporádica pode ser causada por diversos fatores de risco, como idade, trauma craniano, baixa escolaridade, doenças (hipertensão arterial, hiperlipidemia, diabetes, entre outras), hábitos alimentares e fatores ambientais variados. Além disso há um principal marcador genético que tem demonstrado uma associação consistente com a DA: a



presença do alelo e4 do gene apoE (CAVALCANTI; ENGELHARDT, 2012).

Com base na idade de surgimento dos sintomas, pode-se classificar a doença como tardia ou precoce. A tardia (*Late Onset Alzheimer Disease - LOAD*) é a DA que surge com idade avançada (> 65 anos de idade), sendo o tipo mais comum da doença. Em 2010, havia cerca de 754,6 milhões de pessoas com idade ≥ 60 anos no mundo. Para 2025, estimam-se cerca de 1,2 bilhões, podendo alcançar 2 bilhões em 2050. No Brasil, estimam-se 29,8 milhões de pessoas com idade ≥ 60 anos (4,7 milhões com ≥ 80 anos) em 2020. Cerca de 50 milhões de pessoas sofrem de demência, sendo a sétima maior causa de morte no mundo. Em 2010 havia 35,6 milhões de pessoas com esta doença, sendo estimado que o número dobre a cada 20 anos, ou seja: haverá cerca de 82 milhões pessoas com demência em 2030 e 152 em 2050 (WHO, 2017).

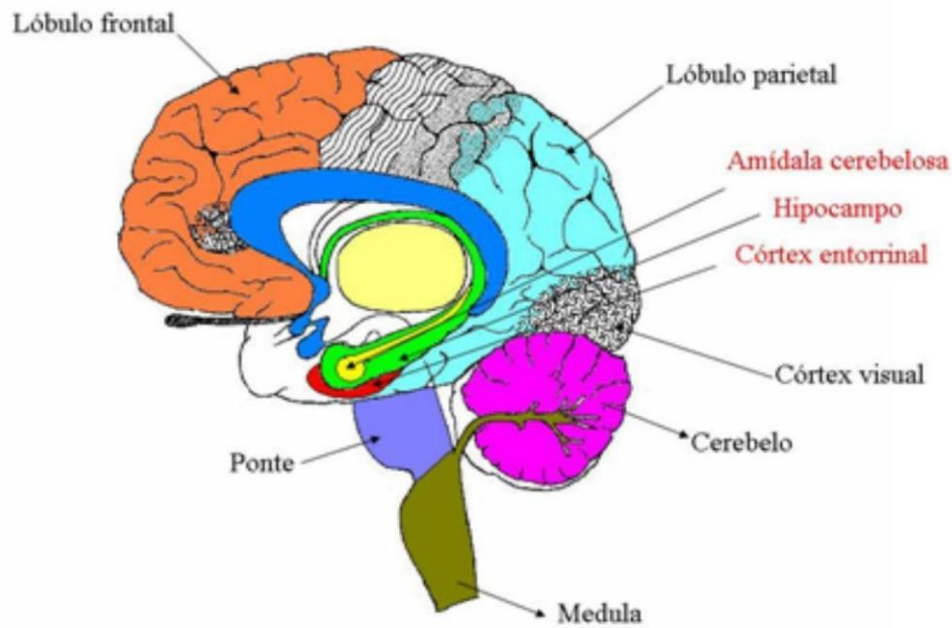
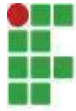
Já a precoce (*Early Onset Alzheimer Disease - EOAD*) surge antes dos 65 anos de idade e corresponde entre 1 a 6% dos casos, sendo estes majoritariamente familiares (PIACERI; NACMIAS; SORBI, 2013).

Placas neuríticas formadas como consequência do excesso do peptídeo β -amiloide e os emaranhados fibrilares formados de proteína tau hiperfosforilada são as duas lesões mais estudadas atualmente por alterações em processos neuríticos característicos da DA (GUZEN; CAVALCANTI, 2012).

2.2 Histopatologia da Doença de Alzheimer

A DA se caracteriza pela existência de placas extracelulares de β -amiloide e agregados intraneuronais tau hiperfosforilados. Esses depósitos patológicos se espalham seguindo uma característica sequencial topográfica, e estão diretamente correlacionados com as perdas neuronais e sinápticas nas regiões do cérebro afetadas (GRINBERG; HEINSEN, 2017). Estas placas e agregados podem ser encontrados em maior quantidade nas amígdalas cerebelosas, no hipocampo e no córtex entorrinal do lóbulo temporal, enquanto as porções parietais e frontais do córtex associativo são as menos afetadas (FALCO et al., 2015). A Figura 1 demonstra as principais regiões do cérebro afetadas pela DA.

Figura 1. Diferentes regiões do cérebro, com as áreas mais afetadas pela DA destacadas em vermelho

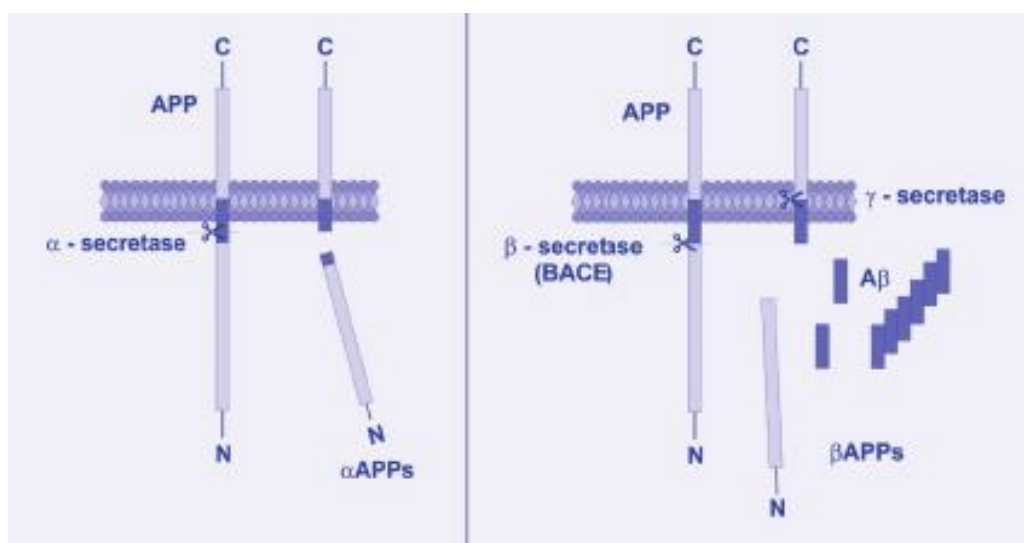
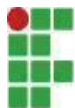


Fonte: FALCO et al., 2015

2.2.1 Placas Neuríticas de β -Amiloide

A proteína precursora da amiloide (PPA) é uma proteína transmembrana que possui entre 695 a 770 aminoácidos, tendo uma porção menor intracitoplasmática com um carboxi-terminal, e uma porção maior extracelular amino-terminal. A degradação da PPA pode ocorrer por duas vias principais: a não-amiloidogênica e a amiloidogênica, sendo a última a responsável pelas placas neuríticas (NITRINI; TAKADA, 2011). A via não-amiloidogênica é a “normal”, faz uso da α -secretase para a divisão da PPA em α -APPs (*α -secreted amyloid precursor protein*) e α -CTF (*α -carbon terminal fragment*). Esta via não leva a produção de β -amiloide. (BEKRIS et al., 2010). A figura a seguir mostra esquematicamente as rotas de degradação da β A.

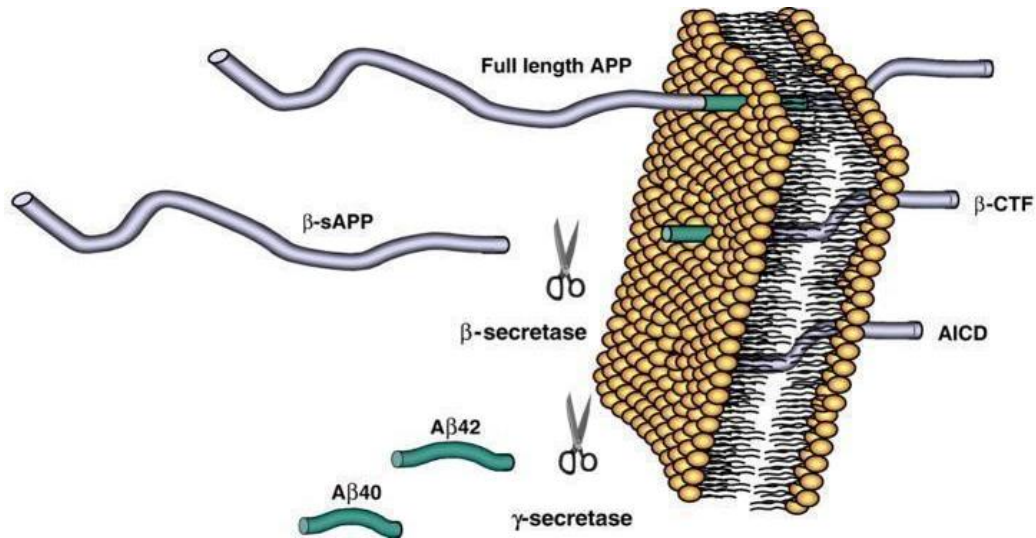
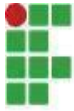
Figura 2. Representação esquemática da (A): Via não amiloidogênica; e (B): Via amiloidogênica



Fonte. NITRINI; TAKADA, (2011)

A degradação por meio da via amiloidogênica (considerando a PPA com 770 aminoácidos) é iniciada pela enzima β -secretase, que divide a proteína em sua parte extracelular, denominada de β -APPs (671 aminoácidos), e sua parte intracelular, denominada de β -CTF com 99 aminoácidos. O fragmento menor sofre ação da γ -secretase, formando os peptídeos de β -amiloide de 40 e 42 aminoácidos, podendo também formar outras isoformas em menor quantidade (HAMPEL et al. 2009). A figura 3 demonstra a degradação da β A a partir da via amiloidogênica.

Figura 3. Esquematização da clivagem proteica da PPA por via amiloidogênica.



Fonte. HAMPEL et al. (2009)

A forma mais comum da β A nos humanos sem DA possui 40 resíduos de aminoácidos (β A40). Em menor quantidade, há a β A com 42 resíduos de aminoácidos (β A42). Esta mostra-se anormalmente elevada em portadores da DA (BEKRIS et al., 2010). Assim, o excesso de β A é um dos principais responsáveis pela DA.

As mutações do gene da PPA associadas à DA familiar resultam em alterações nos aminoácidos constituintes da PPA, adjacentes ou dentro do fragmento de β A, que favorecem a superprodução deste isômero, em especial ao β A42 (BERTRAM; TANZI, 2004). A figura 4 mostra a formação das placas de β A a partir dos monômeros. Proteínas solúveis nativas são enoveladas, formando oligômeros e outros intermediários que eventualmente dão origem às fibrilas (HAMPEL et al. 2009).

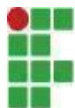
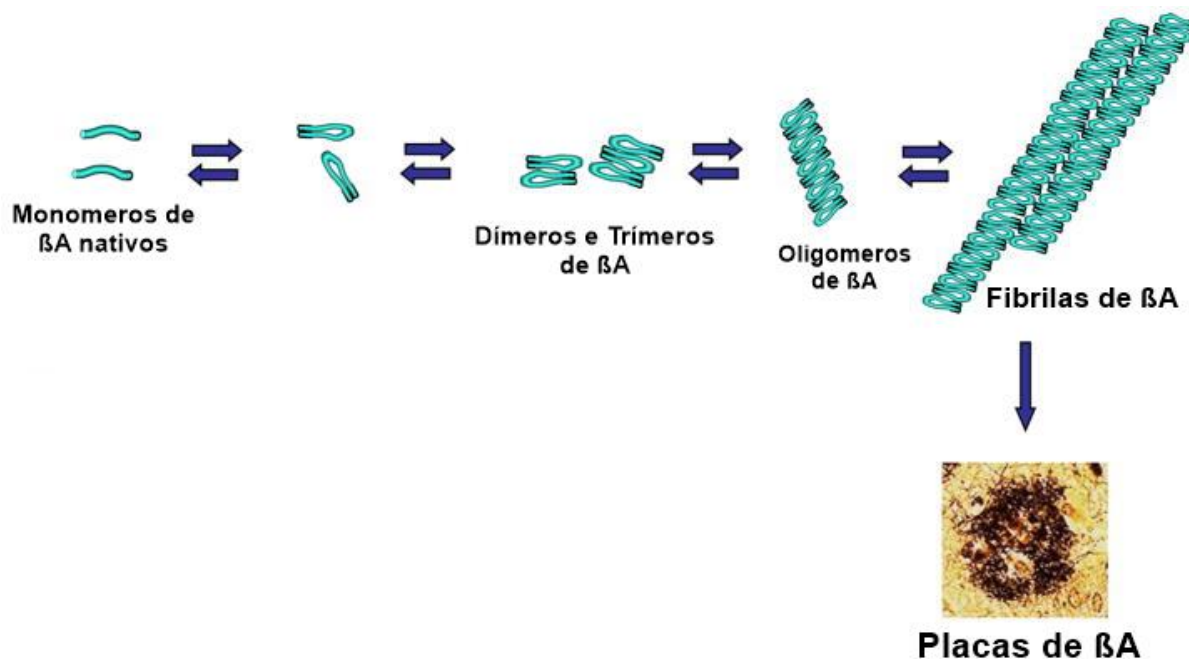


Figura 4. Esquema do enovelamento e agregação da β A.



Fonte. HAMPEL et al. (2009) Adaptado.

O organismo tem dificuldade em eliminar, o que cria um desequilíbrio entre a formação, agregação e eliminação, resultando em um acúmulo de oligômeros neurotóxicos. A hipótese da “cascata de amiloide” postula que a excessiva formação de β A e posterior deposição das fibrilas insolúveis inicia uma cascata neurotóxica que resulta em perdas sinápticas e neuronais em áreas críticas (ALVES et al., 2012).

2.2.2 Emaranhados Fibrilares de Proteína Tau Hiperfosforilada

A proteína tau é uma fosfoproteína que tem como função principal estabilizar os microtúbulos (Figura 5) dos neurônios por meio da agregação da tubulina (KIKKAWA et al., 1994). Esta proteína é amplamente encontrada no sistema nervoso e possui papel fundamental na histopatologia da DA (PAULA, 2009).

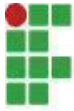
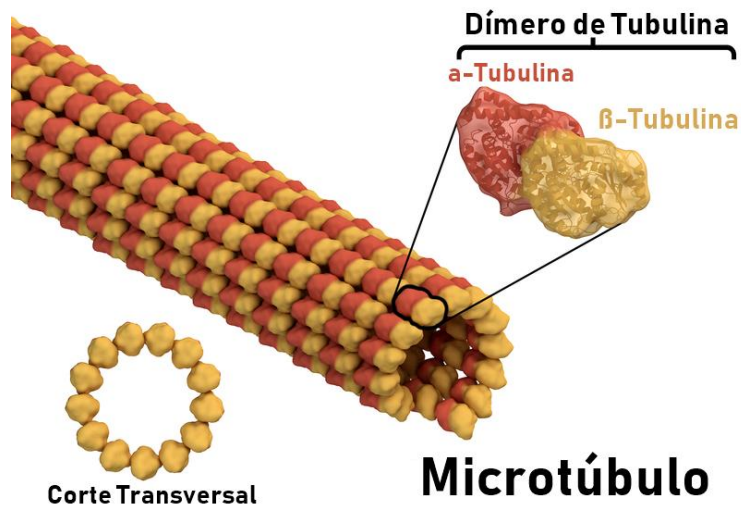


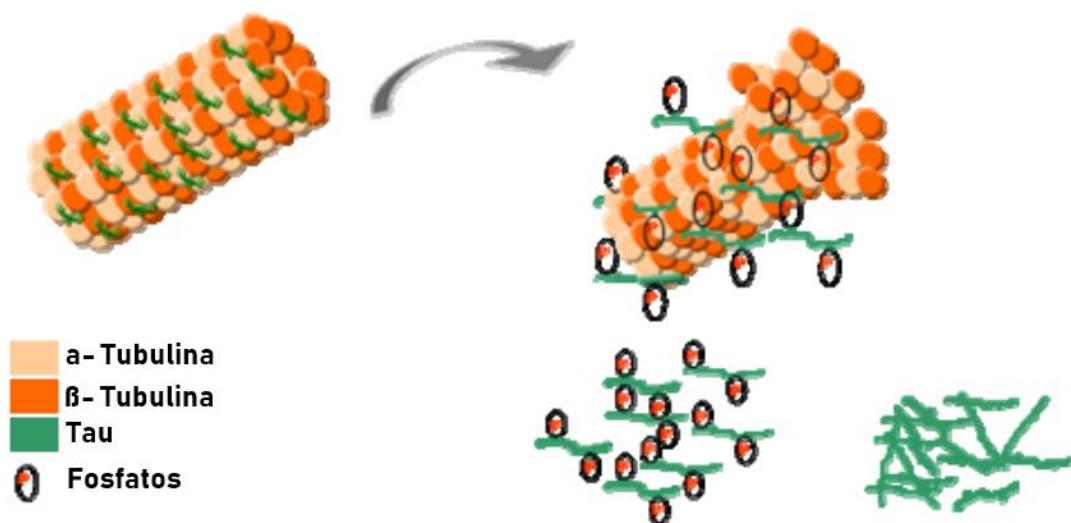
Figura 5. Estrutura geral dos microtúbulos.



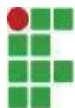
Fonte: www.scistyle.com (Adaptado)

Os microtúbulos são compostos por dímeros de duas proteínas, α -tubulina e β -tubulina (Figura 5). Sua função é auxiliar na divisão celular, porém nos neurônios pós-mitóticos exerce funções diferenciadas como a manutenção da citoarquitetura e transporte intraneural, o que acarreta em papel fundamental no transporte axonal de organelas e de vesículas nas quais são deslocados neurotransmissores e proteínas do corpo celular para as sinapses (PAULA; GUIMARÃES; FORLENZA, 2009).

Figura 6. Proteína Tau em verde e microtúbulos em laranja. Desestabilização dos microtúbulos e formação dos emaranhados neurofibrilares



Fonte. PAULA (2009). Adaptado



Em pacientes com DA, a proteína tau possui fosfatos em excesso ligados aos resíduos de treonina e serotonina, o que desencadeia a separação da proteína tau dos microtúbulos (Figura 6) e consequente agregação das proteínas em emaranhados fibrilares. Esta alteração impede a transmissão intracelular, ocasionando eventualmente a perda de atividade biológica e à morte celular (ALVES et al., 2012).

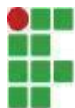
2.3 A Biotecnologia no Tratamento da Doença de Alzheimer

Conforme apontado no Catálogo Nacional de (BRASIL, 2016), o técnico em biotecnologia pode atuar em atividades laboratoriais de biotecnologia e biociências em centros de pesquisas, indústrias e empresas no setor de saúde humana e animal, ambiental e agropecuário. Na área de saúde humana e animal, este profissional é capacitado para a produção de imunobiológicos, vacinas, diluentes, kits de diagnóstico.

Atualmente é possível encontrar na literatura acadêmica grande quantidade de artigos científicos que tratam sobre pesquisas de biomarcadores e biofármacos que possam auxiliar no diagnóstico e tratamento da Doença de Alzheimer, mostrando assim, a importância da biotecnologia no desenvolvimento de instrumentos úteis à saúde. A obtenção e análise destas informações consolidam a formação do técnico em biotecnologia e demonstram como esta área é estratégica para o desenvolvimento de mão de obra capacitada para a atuação em empresas e instituições de biotecnologia no país.

2.3.1 Diagnóstico

Como a maioria dos neurônios são pós-mitóticos e a neurogênese no cérebro humano adulto é limitada, a morte neuronal significa o "ponto sem retorno" na patogênese da DA. Desta forma, é razoável argumentar que o tratamento eficaz só pode ser alcançado durante as fases iniciais da doença, quando os neurônios ainda são viáveis (GRINBERG; HEINSEN, 2017). Assim, pode-se afirmar que o desenvolvimento de marcadores que identifiquem as lesões neuronais da DA na fase pré-senil é essencial para um tratamento efetivo.

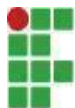


Muitos trabalhos acadêmicos recentes visam encontrar novos biomarcadores em potencial para o diagnóstico da DA. Sharma e Singh (2016) apontam que até o momento, apenas a β a e a proteína tau e a tau hiperfosforiladas são os únicos biomarcadores confirmados para AD, porém, com o aumento do conhecimento em genômica, proteômica e biologia sistêmica, vários novos biomarcadores sanguíneos como miRNA circulatório e biomarcadores inflamatórios estão sendo desenvolvidos para melhor diagnóstico desta doença. Os miRNA são pequenas moléculas de RNA, com 19 à 25 nucleotídeos, e atuam na regulação da expressão gênica em plantas e animais, não tendo função codificante (COSTA; PACHECO, 2012). A Tabela 1 mostra esta relação entre estes ácidos nucleicos e sua expressão em portadores da DA.

Já Pérez-Grijalba et al. (2014) analisaram pacientes saudáveis com dano cognitivo leve (MCI) e com DA, procurando relação entre resíduos de PPA no sangue e no líquido cefalorraquidiano (LCR). As amostras do sangue e do LCR mostraram uma considerável redução na quantidade de β A no LCR em pacientes diagnosticados com DA (794 ± 20 pg/mL) em comparação com o grupo controle (< 500 pg/mL), o que pode significar ou a deposição destes fragmentos nas placas senis, ou talvez a falha na remoção dos peptídeos do cérebro dos pacientes.

Tabela 1. Mudanças na quantidade de miRNA em pacientes com DA.

miRNAs	Evidências nas amostras
miR-34a, miR-181b	PBMC Aumento da expressão em Células mononucleares obtidas a partir de sangue periférico (PBMC)
miR-9	Infrarregulação no soro sanguíneo
miR-107	Infrarregulação no córtex temporal
hsa-let-7d-5p, hsa-let-7g-5p, hsa-miR-15b-5p, hsa-miR-142-3p, hsa-miR-191-5p, hsa-miR-301a-3p and hsa-miR-545-3p	Diferencialmente regulada no plasma
miR-29	Infrarregulação no córtex temporal, cerebelo e no soro sanguíneo
miR-27a-3p	Redução na expressão no líquido cefalorraquidiano
miR-34	Suprarregulada no hipocampo



60 miRNAs including Let-7 family members	Diferencialmente regulada no líquido cerebrospinal
miR-181	Infrarregulação no córtex temporal e no soro sanguíneo
miR-146a, miR-155	Aumento dos níveis no líquido cerebrospinal e no fluido extracelular
miR-106	Infrarregulação no córtex temporal
miR-9, miR-125b, miR-146a, miR-155	Aumento dos níveis no líquido cerebrospinal e no fluido extracelular
miR-146a	Suprarregulação seletiva no córtex temporal e no hipocampo
Let-7b	Aumento do nível no líquido cerebrospinal
miR-15a	Aumento do nível no plasma
miR-34c	Aumento do nível no plasma
miR-132 and miR-134 families	Suprarregulada no plasma
miR-29a/b, miR-181c, miR-9	Infrarregulação no soro sanguíneo

Fonte: SHARMA, SINGH; 2016 (adaptado)

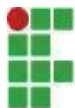
2.3.2 Tratamento

2.3.2.1 Terapia Genética Através Do NGF

As neurotrofinas (NT) são proteínas ou peptídeos muito importantes na regeneração neuronal, remielinização e regulação do desenvolvimento do SNC e SNP, atuando por meio de sinalização intracelular e em receptores específicos (RAZAVI et al., 2015).

A maioria das neurotrofinas é necessária durante o desenvolvimento e a diferenciação das células neuronais, período no qual conexões sinápticas específicas e circuitos apropriados são formados. A sinalização via neurotrofinas desempenha um papel importante em adultos em um momento em que a manutenção adequada e a modulação dessas conexões é necessária para o funcionamento normal do cérebro (WEISSMILLER, 2012).

A compreensão dos mecanismos que regulam a expressão de neurotrofinas em processos degenerativos e nas epilepsias é de fundamental importância, e pode levar a

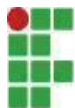


abordagens terapêuticas efetivas e inovadoras para estas doenças (KANDRATAVICIUS et al., 2010).

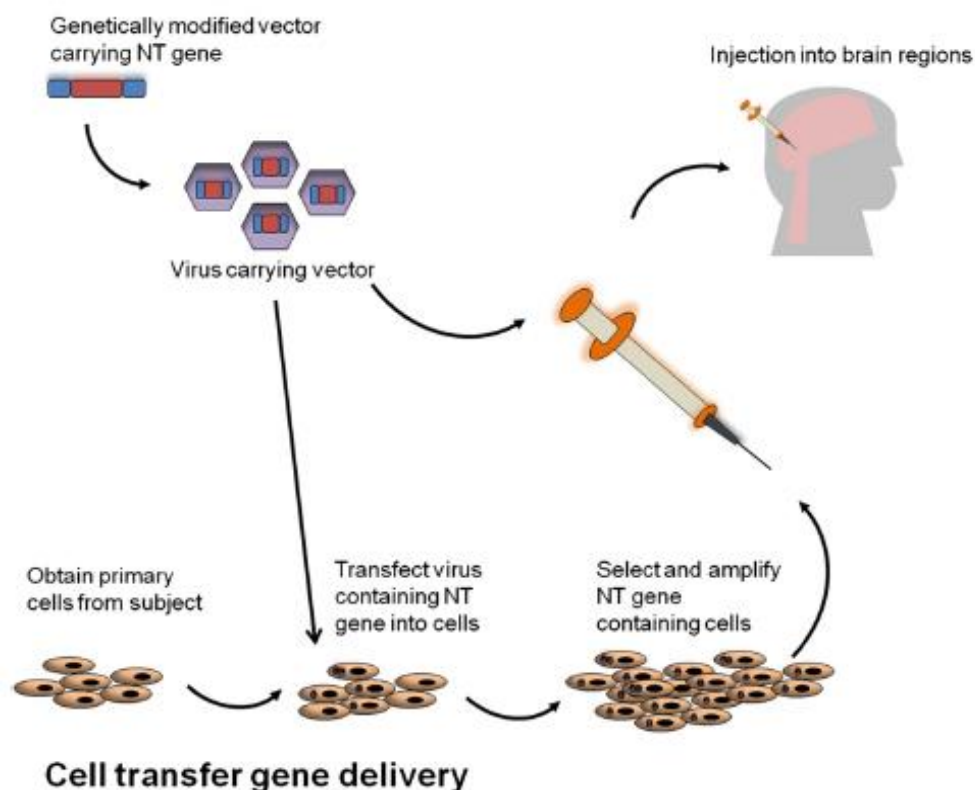
O fator de crescimento nervoso (NGF - *Nerve Growth Factor*) é uma neurotrofina que vem sendo pesquisada para tratamentos da DA. O NGF é uma proteína sinalizadora que auxilia na manutenção da homeostase da maioria dos mamíferos, tendo importante papel na prevalência neuronal. Sabe-se que esta proteína é veiculada por meio do plasma sanguíneo e que pode se ligar à duas estruturas: *tropomyosine receptor kinase A* (TrkA) e *low-affinity NGF receptor* (LNGFR/p75NTR). Estes receptores podem ser encontrados na superfície de alguns tipos de neurônios, em especial nos sensitivos. A ligação do NGF a seu receptor TrkA, também chamado de neurotrophic tyrosine kinase receptor type 1 (NTRK1), sinaliza para o crescimento e amadurecimento do neurônio que terá suas funções especializadas, além de atuar como bloqueio de sinais que promovem a apoptose (auto-destruição).

Técnicas de entrega de genes estão sendo muito pesquisadas para administrar NT em vários locais do sistema nervoso (Figura 7). A entrega direta de genes da NT ocorre por meio da inserção do trecho de DNA que codificarão esta proteína em um vetor viral. Após, ocorrerá a inserção do vetor viral em um vírus hospedeiro, como o vírus adeno-associado ou o lentivírus. O vírus é então diretamente injetado na(s) área(s) alvo do cérebro por meio de técnicas cirúrgicas. A entrega do gene de transferência celular envolve primeiramente a obtenção de células hospedeiras, de preferência do indivíduo e depois a transfecção com vírus contendo o gene da neurotrofina. Uma vez que a seleção e amplificação de células geneticamente modificadas é realizada, e a produção da NT é confirmada, essas células são então injetadas ou enxertadas na(s) área(s) do cérebro através de técnicas cirúrgicas similares (WEISSMILLER, 2012).

Figura 7: Terapia genética com neurotrofinas.



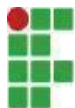
Viral gene delivery



Fonte. WEISSMILLER, 2012

Zeng et al. (2017), baseados na necessidade do desenvolvimento de novos sistemas de biorreatores para a produção eficiente de proteínas importantes para a fisiologia e saúde, como NGF, analisaram a possibilidade do uso de glândulas salivares de camundongos transgênicos como alternativa para a produção destas proteínas. O sistema construído foi considerado atrativo para produção de proteínas terapêuticas, uma vez que obtiveram a produção eficiente de hNGF altamente funcional e ativa associado com a disponibilidade de técnicas de coleta de longo prazo de grandes volumes de saliva a partir das glândulas salivares dos camundongos.

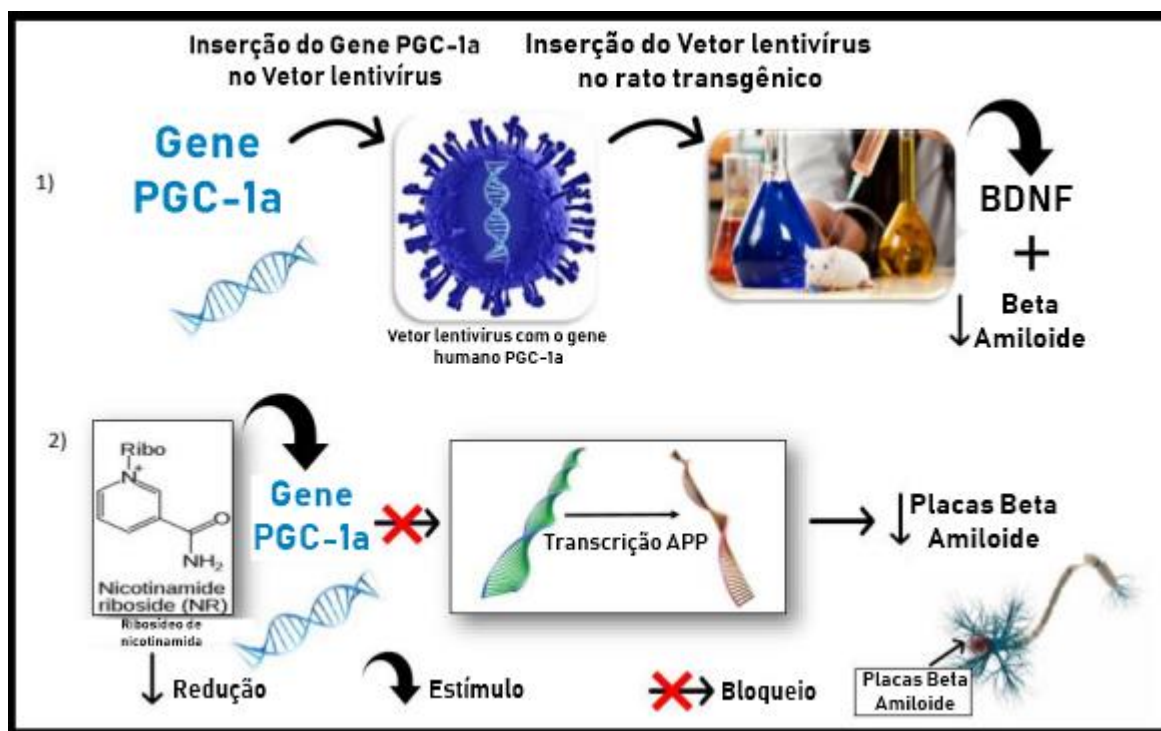
O NGF purificado obtido a partir das glândulas submandibulares de camundongo transgênico (mNGF) foi aprovado na China para o tratamento de algumas doenças nervosas e degenerativas, incluindo lesão do nervo óptico, lesão medular, traumatismo cranioencefálico, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, hipóxia, encefalopatia isquêmica e paralisia cerebral pediátrica em humanos. Atualmente, o custo deste biofármaco na China é de aproximadamente US\$ 1.500/mg e o total de vendas no mercado chinês alcançou US\$ 500 milhões em 2016.



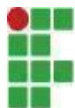
2.3.2.2 Terapia Genética com PGC-1 α

O *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha* (PGC-1 α /PPARGC1 α) é um dos principais coativadores transcricionais envolvidos em muitos processos orgânicos, como o metabolismo energético, doenças cardiovasculares, desordens neurodegenerativas entre outras. Muitos estudos reportaram que a superexpressão de PGC-1 α pode reduzir a expressão de A β , porém, ainda não há estudos concretos sobre a neuroproteção da toxicidade de A β já presente. (ZHANG et al., 2017). Os autores constataram que o PGC-1 α pode proteger as células neuronais da morte celular induzida por toxicidade provinda da β A e de neuroinflamação, indicando potencial para uma nova estratégia terapêutica para a DA. A figura 8 esquematiza duas formas que podem ser utilizadas para o tratamento da DA utilizando o PGC-1 α : Introdução do gene que codifica a PGC-1 α em lentivirus e posterior introdução deste vetor em ratos transgênicos com superexpressão de PPA. Foi observado que este tratamento reduz as perdas neuronais através do aumento de neurotrofinas, em específico o BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor), juntamente com a redução da inflamação neuronal (01). Outra maneira de utilizar o PGC-1 α é através da estimulação farmacológica com ribosídeo de nicotinamida, que inibe a transcrição de PPA e, conseqüentemente, reduz os níveis de amiloide (02) (SOUZA, 2017).

Figura 8: Métodos de uso do PGC-1 α para o tratamento de DA.



Fonte: SOUZA, (2017).



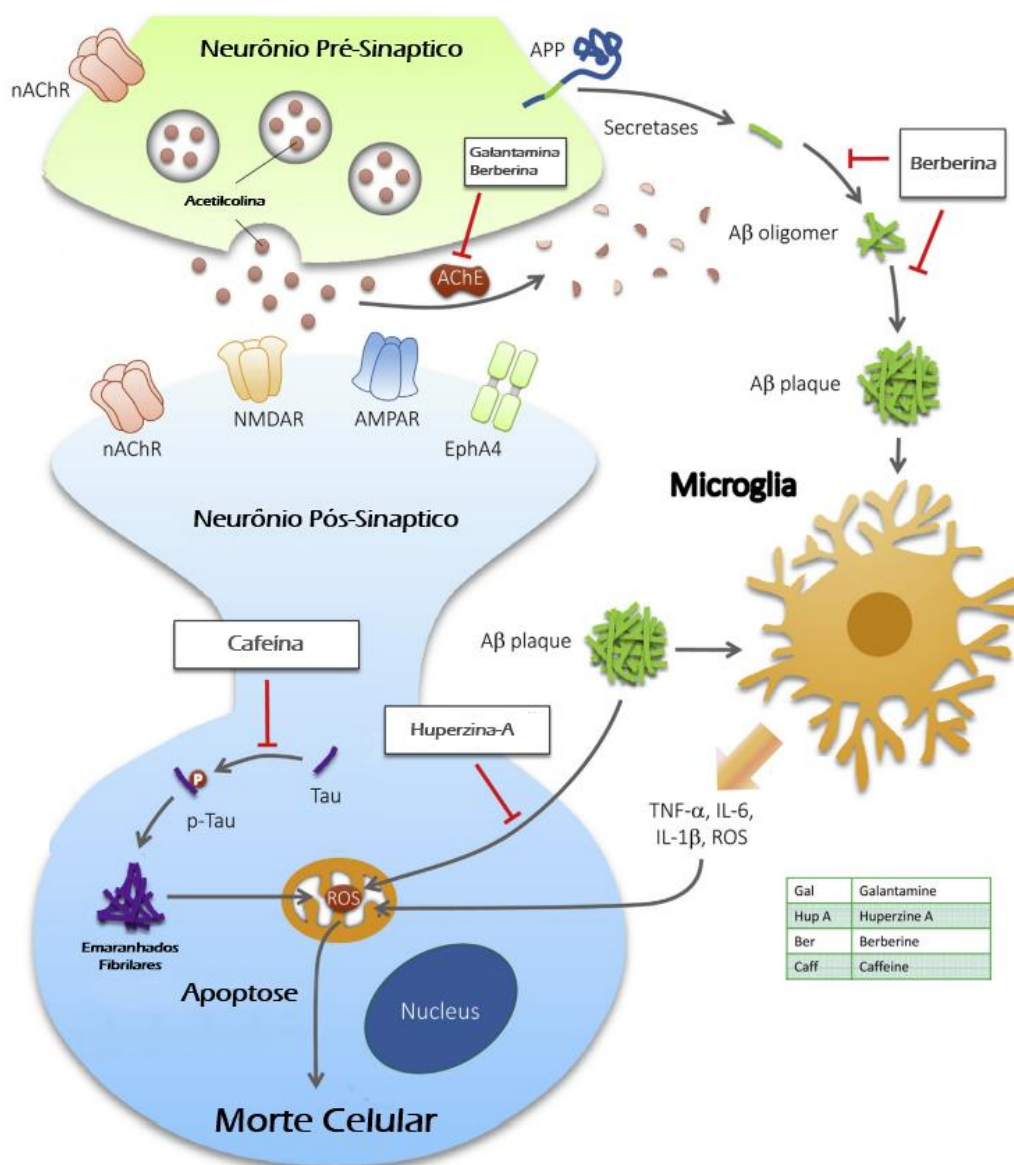
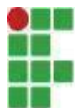
Zhang (2017) em seu experimento constatou que o PGC-1 α pode proteger as células neuronais da morte celular induzida por toxicidade provinda da β A, e de neuroinflamação. Indicando potencial para uma nova estratégia terapêutica para a DA.

2.3.2.3 Biomoléculas e Biofármacos

Biofármacos possuem várias definições, a depender da forma e concepção que instituições de cada país que atuam com estas biomoléculas. É possível, por exemplo, restringir-se o conceito de biofármacos a uma definição que envolva apenas aqueles que modulam o funcionamento do sistema imunitário, diminuem respostas inflamatórias ou apoiam respostas específicas contra tumores (BARATA, 2017). Entretanto, esta definição poderia englobar moléculas obtidas por síntese, o que não restringiria a apenas moléculas obtidas a partir de seres vivos ou por meio de ferramentas biotecnológicas. Desta forma, pode-se entender biofármacos como fármacos de origem natural, obtidos ou derivados de seres vivos.

Devido a sua ampla diversidade estrutural e funcional, muitos compostos de origem natural são usados no tratamento de diversos males e desordens biológicas (SANGI, 2016). O advento do sequenciamento de ácidos nucleicos de nova geração (NGS) permitiu uma análise abrangente do transcriptoma e análises do genoma e proteoma em plantas que levaram ao entendimento de sua tolerância ao estresse biótico e abiótico, elucidaram os aspectos do desenvolvimento vegetal e a exploração de genes envolvidos nas vias de metabolismo secundário nas plantas, o que levou ao desenvolvimento de novas estratégias de engenharia biotecnológicas e metabólicas. A análise do genoma e do transcriptoma são uma opção para a investigação das vias de metabolismo secundário e para a identificação dos genes associados à produção biotecnológica de moléculas vegetais bioativas anti-DA (DEY et al., 2015). Estes autores apontam mais de trinta extratos vegetais ou biomoléculas com mecanismos úteis ao tratamento da DA, como a huperzina-A, a berberina e a cafeína.

Figura 9: Mecanismos alvo da Galantamina, Huperzina-A, Berberina e Cafeína na sinapse.



Fonte: NG; OR; IP, 2015 (adaptado)

A huperzina-A (Figura 10) é um alcaloide sesquiterpênico obtido a partir de *Huperzia serrata*, bastante utilizada na China há muitas gerações para tratar febre, inchaços, distensões, contusões e esquizofrenia. A huperzina-A (Figura X) possui efeito neuroprotetor, que à atribui característica anti-DA. Esta biomolécula protege as funções mitocondriais dos danos tóxicos da β A. Além disso, a huperzina-A também atua estimulando a produção do NGF. (DEY et al., 2017).

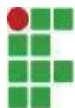
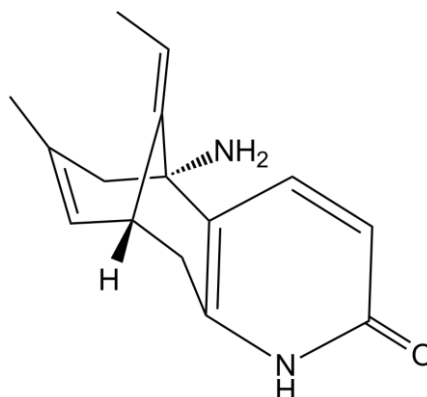
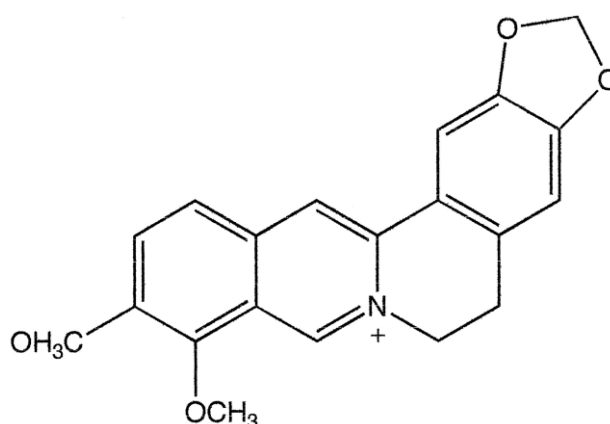


Figura 10: Fórmula estrutural da huperzina-A.

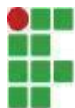


A berberina (Figura 11) é um alcaloide isoquinolínico, que pode ser encontrado nas raízes, caules e cascas de diversas outras plantas, como *Hydrastis canadensis*, *Coptis chinensis*, *Berberis aquifolium*, *Berberis vulgaris*, e *Berberis aristata*. Estudos recentes apontam que esta biomolécula possui ação anti-inflamatória, cardioprotetora, antimalárico e neuroprotetora. Esta molécula pode atuar inibindo a acetilcolinesterase (AChE), o que pode evitar o acúmulo de β A patológica dentro das células do sistema nervoso hiperfosforilada (NG; OR; IP, 2015).

Figura 11: Fórmula estrutural da berberina.

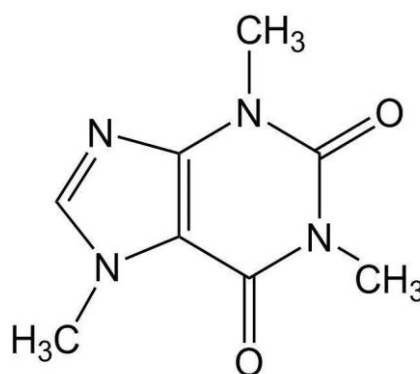


A cafeína é um alcaloide xantínico muito comum em bebidas populares no Brasil, como o café, refrigerante de cola, chá, cacau entre outros. A cafeína é conhecida por seus efeitos de curto prazo no SNC por meio de antagonismo com os receptores de adenosina A_{2A} . Esta



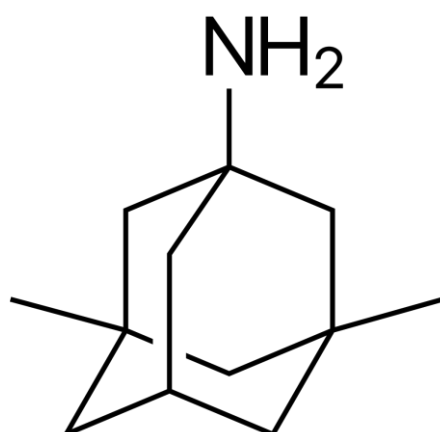
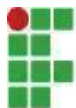
biomolécula promove funções comportamentais como vigilância, atenção, humor, auxiliando na cognição. Doses baixas e moderadas (50-300 mg) causam notável estimulação, enquanto doses maiores resultam em ansiedade, inquietação, insônia e taquicardia. Efeitos a longo prazo ainda não são muito conhecidos. A cafeína (Figura 12) reduz os níveis de β A e a neurotoxicidade tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Além disso, atua como anti-inflamatório e antioxidante, também havendo estudos mostrando redução dos níveis de proteína tau hiperfosforilada (NG; OR; IP, 2015).

Figura 12: Fórmula estrutural da cafeína.



A memantina (Figura 13) é um fármaco utilizado para o tratamento da DA moderada à severa. Ela atua inibindo o principal receptor de glutamato, N-metil D-Aspartato o (NMDA), que é responsável por permitir a entrada de cálcio na célula. Sabe-se que o excesso de cálcio atua de forma tóxica nos neurônios, levando à possível morte celular. Desta forma, a memantina pode atuar de maneira neuroprotetora, impedindo à alta concentração de cálcio intracelular (BRASIL, 2017)

Figura 13: Fórmula estrutural da Memantina.

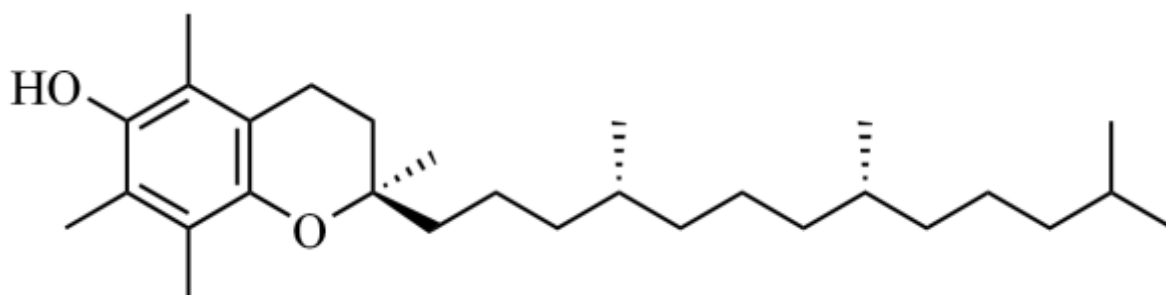
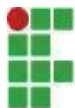


2.3.2.3.1 Antioxidantes

Os antioxidantes são uma das alternativas atualmente discutidas por prevenir a degeneração neuronal ao inibir radicais livres ou evitar sua formação. Atualmente, alguns antioxidantes são vistos como potenciais para o auxílio no tratamento de DA. Sun, Jin e Ling (2012) apontam perspectivas para o uso de antioxidantes como a mitoquinona, vitamina E, *Ginkgo biloba*, polifenóis naturais do chá verde, vinho e mirtilos, cumarina, ácidos graxos ômega-3, folato, vitaminas B6 e B12, selegilina e melatonina. Muitos destes antioxidantes podem ser obtidos por meio de biossíntese, mostrando a importância da biotecnologia na obtenção de substâncias úteis à saúde.

O α -tocoferol (Figura 14), conhecido como vitamina E, é um antioxidante prescrito para o tratamento dos sintomas da DA. Seu uso foi baseado em uma pesquisa de 1997 que demonstrou a desaceleração da perda da capacidade de realizar atividades cotidianas em pacientes com alta ingestão de vitamina E. Mais recentemente, Dysken et al. (2014) indicaram que indivíduos que receberam altas doses de vitamina E tiveram taxa de declínio funcional 19% mais lenta em comparação ao grupo placebo. Entretanto, em nenhum dos 4 grupos de pessoas pesquisados que estavam sendo tratados com placebo; vitamina E; memantina; e vitamina E em conjunto com memantina mostrou melhoras cognitivas.

Figura 14. Formula estrutural do α -tocoferol (vitamina E).



2.3.2.3.2 Inibidores da Acetilcolinesterase (A_{che})

Pacientes que possuem DA apresentam baixos níveis de um importante neurotransmissor, a acetilcolina. Um dos tratamentos farmacoterapêuticos empregados atualmente é o uso de inibidores da A_{che} , enzima que degrada a acetilcolina, o que retarda a degradação deste neurotransmissor, e conseqüentemente a disfunção cognitiva. O uso destes inibidores mostrou-se eficaz em pacientes em estágio inicial e intermediário da doença. (RAMOS, 2014).

Entre os fármacos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA), a tacrina, donepezila, rivastigmina e galantamina (Figura 15) já estão em uso bastante disseminado. Destes, apenas a donepezila é aprovada para sintomas severos da doença, sendo os demais utilizados apenas para casos com sintomas leves e moderados (FALCO et al., 2015) e apenas a galantamina é obtida por meio de fontes naturais. Enfatiza-se que os fármacos são paliativos, ou seja, eles apenas abrandam a doença e os sintomas, não possuindo caráter curativo (TERRA, 2017).

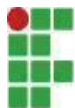
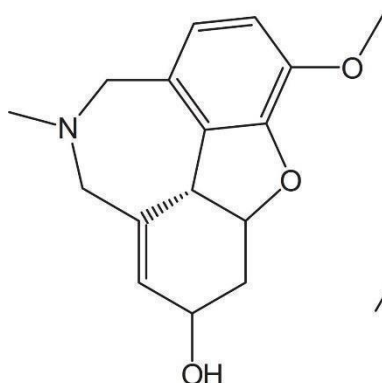
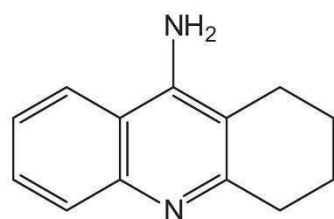
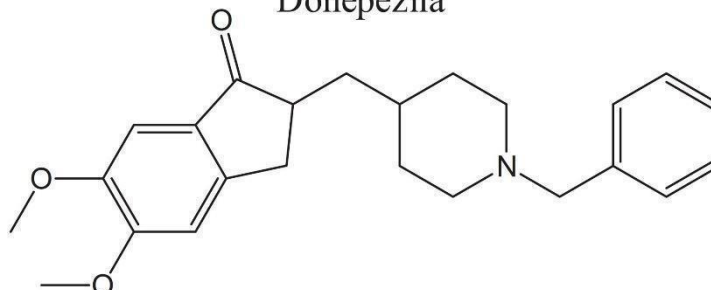


Figura 15 - Fórmulas estruturais dos inibidores de acetilcolinesterase aprovados pela FDA.

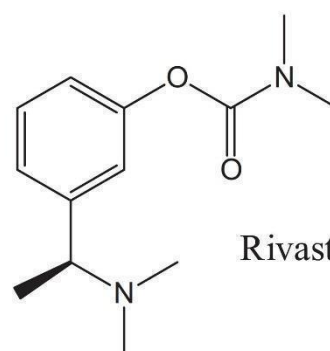
Galantamina



Donepezila



Tacrina



Rivastigmina

Fonte. FALCO et al., 2015

A galantamina é um alcalóide obtido de plantas da família das Amarilidáceas e tem sua rota biossintética iniciada na eliminação de amoníaco da dopamina dando origem ao ácido 3,4-di-hidroxicinâmico, o qual pode é oxidado a 3,4-di-hidroxi-benzaldeído. Este, ao reagir com a tiramina origina a norbeladina que é o precursor dos alcalóides desta família. A figura X demonstra a rota biossintética da formação da galantamina.

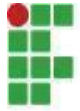
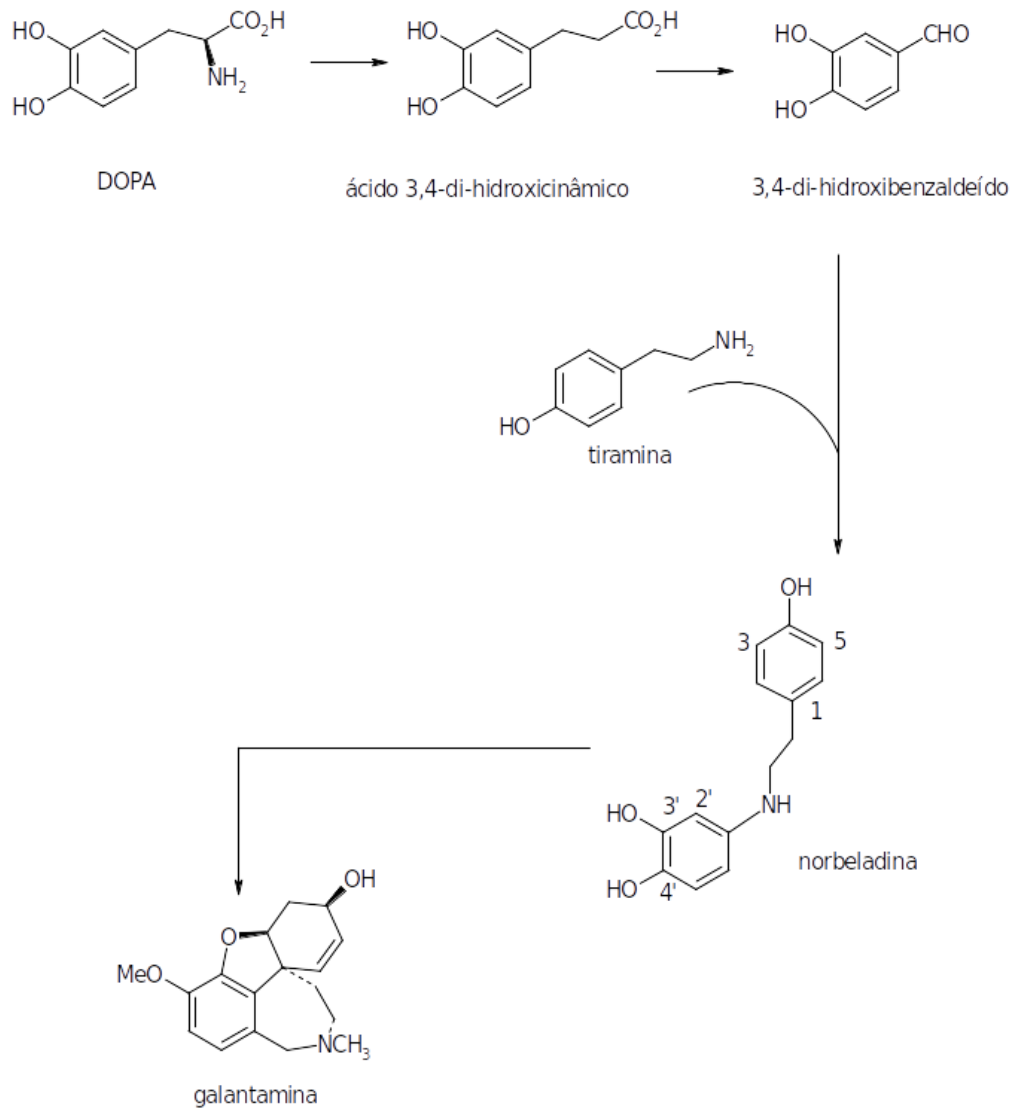
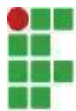


Figura 16 - Rota biosintética da galantamina.



Fonte. SIMÕES et al., 2016



3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora a Doença de Alzheimer seja a causa mais comum de demência em idosos, afetando cerca de 50 milhões de pessoas no mundo, as pesquisas de fármacos, biofármacos ou outras formas terapêuticas ainda não alcançaram resultados que levem a redução, prevenção ou tratamentos efetivos desta doença. Inúmeras pesquisas ainda buscam formas de, ao menos, tornar melhor a qualidade de vida dos portadores. Pesquisas mais recentes demonstram grande potencial da biotecnologia por meio do desenvolvimento de bioprodutos e técnicas que atuem ativamente no combate à esta doença.

Dentre os medicamentos já aprovados pelo FDA, a galantamina pode ser obtida biotecnologicamente e atua aumentando as concentrações de acetilcolina nas sinapses a partir da inibição da acetilcolinesterase, reduzindo desta forma, a morte neuronal. Há variedade de biomoléculas de origem vegetal que demonstraram potencial para o tratamento da DA atuando em diferentes mecanismos de ação, como a cafeína, que age impedindo a hiperfosforilação da proteína tau, ou a berberina, evitando a excessiva deposição de β A.

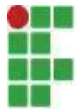
Outras substâncias obtidas forma biotecnológica ou não vem sendo pesquisadas, como os antioxidantes presentes em diversos alimentos. Exemplifica-se a vitamina E que, a ser utilizada em associação com a memantina, um fármaco não antioxidante, aumentou os resultados positivos em comparação ao uso deste de forma isolada.

Terapias gênicas são estratégias biotecnológicas que têm demonstrado bons resultados ao impedir o avanço da doença. Dois exemplos desta terapia foram abordados neste trabalho: o uso de neurotrofinas e de PGC-1 α . Além disso, a biotecnologia atua na produção das neurotrofinas utilizadas na terapia gênica, bem como na produção de camundongos modificados para produzir saliva contendo NGF.

Além destas terapias, as pesquisas de novos biomarcadores para o diagnóstico precoce da doença podem levar ao tratamento em estágios iniciais da doença, retardando assim o seu avanço. A maioria dos biomarcadores são encontrados no líquido cefalorraquidiano, porém já há alternativas menos invasivas como o uso de miRNAs no plasma sanguíneo.

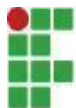
A Doença de Alzheimer compromete importantes funções do organismo e reduz a qualidade de vida dos portadores. Sua prevalência tende a aumentar com o envelhecimento da população, o que torna pesquisas na área essenciais, principalmente em países que tendem a ter uma população majoritariamente idosa nas próximas décadas, como o Brasil

Na última década houve avanços nos estudos envolvendo esta doença, com



Ministério da Educação

participação essencial da biotecnologia, porém é necessário intensificar pesquisas que levem ao tratamento ou ações paliativas mais significativas. Para isto, espera-se que tanto as áreas básicas das ciências, como a fisiopatologia e a bioquímica quanto as áreas aplicadas como a biotecnologia possam trazer de forma conjunta novas informações sobre a natureza e manifestação da patologia, bem como esquemas terapêuticos, formas de prevenção e produtos que possam levar a cura da Doença de Alzheimer.



3 REFERÊNCIAS

ALVES, Luísa et al. Alzheimer's Disease: A Clinical Practice-Oriented Review. **Frontiers In Neurology**, [s.l.], v. 3, n. 63, p.1-20, abr. 2012. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2012.00063>.

BEKRIS, Lynn M. et al. Review Article: Genetics of Alzheimer Disease. **Journal Of Geriatric Psychiatry And Neurology**, [s.l.], v. 23, n. 4, p.213-227, 2 nov. 2010. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0891988710383571>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Memantina para doença de Alzheimer**. Brasília, DF, 2017.

BERTRAM, Lars; TANZI, Rudolph E.. Alzheimer's disease: one disorder, too many genes? **Human Molecular Genetics**, S.l., v. 13, n. 1, p.135-141, fev. 200

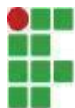
BRASIL. Ministério da Saúde - Secretaria de Atenção à Saúde - Portaria n. 1.298, de 21 de novembro de 2013. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Doença de Alzheimer**, p. 147-168, 2013.

CAVALCANTI, José Luiz de Sá; ENGELHARDT, Elias. Aspectos da fisiopatologia da doença de Alzheimer esporádica. **Revista Brasileira de Neurologia**, S.l., v. 48, n. 4, p.21-29, out. 2012.

CHAO, Moses V.. Neurotrophins and their receptors: A convergence point for many signalling pathways. **Nature Reviews Neuroscience**, [s.l.], v. 4, n. 4, p.299-309, abr. 2003. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn1078>.

CIPRIANI, Gabriele et al. Alzheimer and his disease: a brief history. **Neurological Sciences**, [s.l.], v. 32, n. 2, p.275-279, 11 dez. 2010. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-010-0454-7>.

COSTA, Everton de Brito Oliveira; PACHECO, Cristiane. Micro-RNAs: **Perspectivas atuais da regulação da expressão gênica em eucariotos**. , Londrina, v. 14, n. 2, p.81-93, jan. 2012.



DYSKEN, Maurice W. et al. Effect of Vitamin E and Memantine on Functional Decline in Alzheimer Disease. **Jama**, [s.l.], v. 311, n. 1, p.33-44, 1 jan. 2014. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.282834>.

FALCO, Anna de et al. ALZHEIMER'S DISEASE: ETIOLOGICAL HYPOTHESES AND TREATMENT PERSPECTIVES. **Química Nova**, [s.l.], v. 39, n. 1, p.63-80, ago. 2015. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/0100-4042.20150152>.

GALLUCCI NETO, José; TAMELINI, Melissa Garcia; FORLENZA, Orestes Vicente. Diagnóstico diferencial das demências. **Rev. psiquiatr. clín.**, São Paulo , v. 32, n. 3, p. 119-130, June 2005 . Available from <<https://goo.gl/xCaHGp>>. access on 08 June 2018.

GARCÍA-AYLLÓN, María-salud et al. C-terminal fragments of the amyloid precursor protein in cerebrospinal fluid as potential biomarkers for Alzheimer disease. **Scientific Reports**, [s.l.], v. 7, n. 1, p.1-7, 30 maio 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-02841-7>.

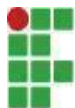
GUZEN, Fausto Pierdoná; CAVALCANTI, José Rodolfo Lopes de Paiva. INFLUÊNCIA DAS PROTEÍNAS BETA AMILOIDE E TAU NA DOENÇA DE ALZHEIMER. **Facene/famene**, S.l, p.57-60, out. 2012.

HAMPEL, Harald et al. **Biological markers of amyloid β -related mechanisms in Alzheimer's disease**. Experimental Neurology. S.l., p. 334-346. 06 out. 2009.

KANDRATAVICIUS, Ludmyla et al. Pathophysiology of Mood Disorders in Temporal Lobe Epilepsy. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [s.l.], v. 34, p.233-259, out. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbp.2012.08.003>.

KIKKAWA, Masahide et al. Direct Visualization of the Microtubule Lattice Seam Both In Vitro and In Vivo. **The Journal Of Cell Biology**, S.l, v. 127, n. 2, p.1965-1971, 15 dez. 1994.

MORAES, Clayton Franco. Associação de marcadores imunogenômicos com a ocorrência da demência de Alzheimer. 2013. 79 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas)—Universidade de Brasília, Brasília, 2013.



Ministério da Educação

NG, Yu Pong; OR, Terry Cho Tsun; IP, Nancy Y.. Plant alkaloids as drug leads for Alzheimer's disease. **Neurochemistry International**, [s.l.], v. 89, p.260-270, out. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuint.2015.07.018>.

NITRINI, Ricardo; TAKADA, Leonel Tadao. Fisiopatologia da doença de Alzheimer. In: BRUCKI, Sonia Maria Dozzi et al. **Demências: Enfoque Multidisciplinar**. S.l.: Atheneu, 2011. p. 143-150.

O'BRYANT, Sid E. et al. Blood-based biomarkers in Alzheimer disease: Current state of the science and a novel collaborative paradigm for advancing from discovery to clinic. **Alzheimer's & Dementia**, [s.l.], v. 13, n. 1, p.45-58, jan. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2016.09.014>.

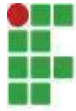
PAULA, Vanessa de Jesus Rodrigues de. **Inibição da fosfolipase A2 e fosforilação da proteína Tau em culturas primárias de neurônios hipocâmpais**. 2009. 119 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

PAULA, Vanessa J. R. de; GUIMARÃES, Fabiana M.; FORLENZA, Orestes V.. Papel da proteína Tau na fisiopatologia da demência frontotemporal. **Archives Of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, [s.l.], v. 36, n. 5, p.197-202, mar. 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0101-60832009000500004>.

PÉREZ-GRIJALBA, Virginia et al. A β 1-17 is a Major Amyloid- β Fragment Isoform in Cerebrospinal Fluid and Blood with Possible Diagnostic Value in Alzheimer's Disease. **Journal Of Alzheimer's Disease**, [s.l.], v. 43, n. 1, p.47-56, 30 out. 2014. IOS Press. <http://dx.doi.org/10.3233/jad-140156>.

PIACERI, Irene; NACMIAS, Benedetta; SORBI, Sandro. Genetics of familial and sporadic Alzheimer's disease. **Frontiers In Bioscience**. S.l., p. 167-177. 01 jan. 2013.

RAMOS, Giselle de Andrade. **Síntese e avaliação farmacológica de inibidores da enzima acetilcolinesterase planejados a partir do cardol**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências da Saúde. Universidade de Brasília, Brasília, 2014.



RAZAVI, Shahnaz et al. Neurotrophic factors and their effects in the treatment of multiple sclerosis. **Advanced Biomedical Research**, [s.l.], v. 4, n. 1, p.53-53, 2015. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/2277-9175.151570>.

SHARMA, Neeti; SINGH, Anshika Nikita. Exploring Biomarkers for Alzheimer's Disease. **Journal Of Clinical And Diagnostic Research : Jcdr**. S.l., p. 1-6. jul. 2016.

SIMÕES, Cláudia Maria Oliveira et al. **Farmacognosia: Do Produto Natural ao Medicamento**. [s. L.]: Artmed Editora, 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA DE FAMÍLIA E COMUNIDADE. **Doença de Alzheimer: Diagnóstico: Demência do Idoso: Diagnóstico na Atenção Primária à Saúde**. São Bernardo do Campo: na, 2009. 12 p. Disponível em: <goo.gl/xQM6so>. Acesso em: 08 jun. 2018.

SUN, Xiaoting; JIN, Lan; LING, Peixue. Review of drugs for Alzheimer's disease. **Drug Discoveries & Therapeutics**. S.l., p. 285-290, 2012.

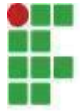
Triaca V, Calissano P. Impairment of the nerve growth factor pathway driving amyloid accumulation in cholinergic neurons: the incipit of the Alzheimer's disease story?. *Neural Regen Res* 2016;11:1553-6

WEISSMILLER, April M; WU, Chengbiao. Current advances in using neurotrophic factors to treat neurodegenerative disorders. **Translational Neurodegeneration**, [s.l.], v. 1, n. 1, p.1-9, jan. 2012. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/2047-9158-1-14>

World Health Organization. Facts Sheets about Dementia, WHO; 2017 [acesso em 17 abr 2018]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/>

Zeng, F., et al., 2017. Production of functional human nerve growth factor from the saliva of transgenic mice by using salivary glands as bioreactors. *Sci. Rep.* 7, 41270.

ZHANG, Yuqin et al. PPAR γ coactivator-1 α (PGC-1 α) protects neuroblastoma cells against amyloid-beta (A β) induced cell death and neuroinflammation via NF- κ B pathway. **Bmc**



Ministério da Educação

Neuroscience, [s.l.], v. 18, n. 1, p.1-8, 25 set. 2017. Springer Nature.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12868-017-0387-7>.