

# DOENÇA DE ALZHEIMER (DA) E SUA ASSOCIAÇÃO COM O PEPTÍDEO $\beta$ AMILÓIDE ( $\beta$ A) LIBERADO PELAS PLAQUETAS

Amanda Caroline Silva Chaves

## RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) é um dos tipos de demência mais prevalentes em todo mundo, sendo caracterizado por uma insidiosa perda da cognição, que pode estar relacionada a fatores genéticos e ambientais.

As plaquetas, normalmente associadas à coagulação sanguínea, também foram identificadas como possíveis contribuintes para a progressão da DA devido à sua capacidade de liberar  $\beta$ A, já que entre os parâmetros metabólicos conhecidos como patognomônicos da DA estão os acúmulos do peptídeo  $\beta$  amilóide ( $\beta$ A). Este trabalho objetiva avaliar a associação entre a liberação do peptídeo  $\beta$ A pelas plaquetas e sua influência na fisiopatologia da DA. Foram avaliados artigos sobre esse mesmo assunto, obtidos do banco de dados PubMed. Dentre a revisão sistemática, foi possível vislumbrar a correlação entre processos tromboticos inflamatórios ou não, com o aumento da formação das placas senis, pela deposição do peptídeo  $\beta$ A.

## 1. INTRODUÇÃO

Com o aumento geral da expectativa de vida da população em todo o mundo, a Doença de Alzheimer (DA), uma doença neurodegenerativa progressiva, que é caracterizada por perda insidiosa de memória e cognição, está se tornando rapidamente um grande desafio socioeconômico em muitos países. DA é a forma mais comum de demência em indivíduos acima de 65 anos, e a prevalência estimada da doença foi de 47 milhões no mundo em 2015, que pode chegar até o triplo desse valor no ano de 2050, tendo uma diferença significativa entre os países emergentes e os países desenvolvidos (WHO, 2017).

A DA é uma desordem multifatorial influenciada pela interação de parâmetros genéticos e ambientais. Uma análise de casos familiares ou esporádicos de DA, tanto de início precoce ou tardio, revelou a associação de polimorfismos diversos, contudo, estima-se que pelo menos 50% dos fatores

genéticos envolvidos na DA ainda não foram identificados (PERIKAT-VANCE & HAINES, 2011).

Um dos principais marcadores presentes no cérebro de pacientes com DA é de placas senis, ou seja, placas amilóides, e de emaranhados neurofibrilares (VIGININI *et al*, 2010). Essas placas senis são dadas por deposição do peptídeo insolúvel da  $\beta A$ , tendo de 40 a 42 aminoácidos, proveniente da proteína precursora amilóide (APP), sendo essa molécula liberada pelas plaquetas em quantidades correlativas ao encontrado no cérebro. O metabolismo da APP é um processo complexo que envolve várias enzimas, como a  $\alpha$ -secretase, que faz a clivagem da mesma no que corresponde aos aminoácidos 16-17 da  $\beta A$ , e a  $\beta$ -secretase no domínio amino-terminal da  $\beta A$  e a  $\gamma$ -secretase na porção carboxi-terminal (CATTABENI *et al*, 2004).

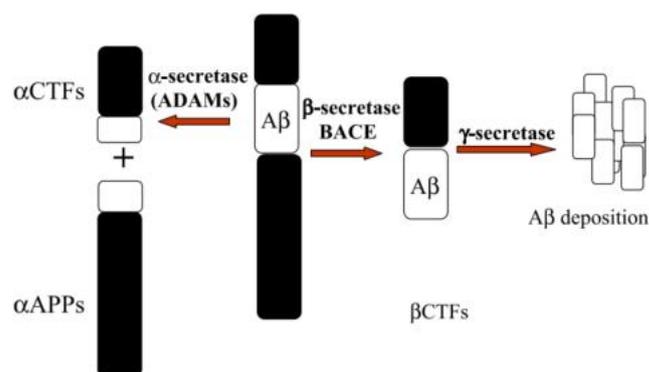


Fig. 1. Metabolismo fisiológica (não amiloidal) e patológica (amiloidal) da APP.

As três maiores isoformas da APP são constituídas por 770, 751 e 695 aminoácidos, e sendo a mais expressa pelas plaquetas e macroplaquetas a isoforma APP770 e em menor expressão a APP695, e a mais encontrada em tecido cerebral de pacientes acometidos pela DA a APP695 (GARDELLA *et al*, 1992), e de acordo com o estudo de Kucheryavykh *et al* (2017), se comparando as concentrações de APP e  $\beta A$  do sangue antes e depois da formação dos coágulos, evento que caracteriza a ativação plaquetária, observou-se um aumento de 300 a 500 vezes na concentração de APP e  $\beta A$ .

Mesmo tendo um maior expressão da isoforma APP770, as plaquetas e megacariócitos desempenham uma importante papel no aporte global de APP, onde estima-se que os grânulos  $\alpha$  de plaquetas ativadas possuem uma grande concentração de fragmentos da APP, e por elas são secretados no sangue periférico (BUSH *et al*, 1990).

Ao que se tem sido relatado, a relação entre as plaquetas e a deposição de placas do peptídeo  $\beta$ A se dão por meio, também, de processos inflamatórios. Onde que uma injúria tecidual é responsável pelo recrutamento de plaquetas, a fim de estabelecer a hemostasia local, e sabe-se que plaquetas ativadas liberam uma variedade de substâncias, incluindo citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucinas. Além disso, elas liberam quimiocinas, que são sinalizadores químicos que atraem células inflamatórias para o local de inflamação. A partir disso, tendo o extravasamento da APP na resolução da injúria, se tem deposições do peptídeo  $\beta$ A, na sua forma potencialmente tóxica (JOHNSON *et al*, 2010).

## 2. OBJETIVO

Este trabalho objetiva investigar a associação entre marcadores clínicos e o processo de liberação do peptídeo  $\beta$ A pelas plaquetas na DA. Isso é uma área de pesquisa importante, pois compreender como as plaquetas estão envolvidas na liberação do  $\beta$ A pode oferecer estudos valiosos sobre os mecanismos subjacentes à progressão da doença. Nesta revisão, terá como foco a DA e a fonte sistêmica de  $\beta$ A, que por altas concentrações se acumula e danifica tecidos durante o curso da doença e a sua relação com as plaquetas.

## 3. MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho apresentará uma revisão narrativa da literatura sobre a correlação entre a expressão de APP e a influência no desenvolvimento da DA. Para isto, foi realizado o levantamento bibliográfico no período de 01 de julho de 2023 até dia 14 de agosto de 2023, incluindo artigos científicos e publicações em inglês, publicados entre 1990 a 2022 e que trouxessem informações sobre a possibilidade de que a concentração de APP possa

favorecer na maior concentração do peptídeo  $\beta$ A na região do hipocampo, e formando as placas senis. Como critérios de exclusão não foram considerados trabalhos fora da linha temporal estabelecida, textos incompletos e/ou que trouxessem informações desatualizadas sobre a fisiopatologia da DA.

Para a realização deste levantamento foram utilizadas pesquisas na base de dados online NCBI (*National Center for Biotechnology Information*) - PubMed.

Palavras-chaves: *Alzheimer disease, platelets,  $\beta$ -amyloid.*

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em resumo, as plaquetas têm um papel crucial na resposta inflamatória, modulando a migração de células inflamatórias, liberando citocinas e quimiocinas e interagindo com outras células do sistema imunológico, e com esse processo pode-se ter uma concentração importante de plaquetas e conseqüentemente a liberação de maior concentração do peptídeo  $\beta$ A. Importante considerar que o processo de resolução de injúrias provenientes de processos inflamatórios ou de distúrbios da coagulação tende a diminuir ao longo do tempo à medida que a resposta inflamatória é controlada e os tecidos se recuperam, mas como visto nesse estudo pode se propor ao demasiados eventos trombóticos associados a demais fatores patognomônicos da DA, podem gerar um reforço positivo na deposição dos peptídeos  $\beta$ A e então favorecer a formação das placas senis.

Contudo, para melhor conhecimento sobre a fisiopatologia da DA e sua correlação com as plaquetas é necessário mais estudos, tendo o presente estudo como ponto importante no desenvolvimento da discussão sobre tal assunto.

## REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

WHO. **Draft global action plan on the public health response to dementia.** World Health Organization, Seventieth World Health Assembly, 2017.

PERICAK-VANCE MA, HAINES J L. **Genetic susceptibility to Alzheimer disease.** Trends Genet. 1995; Vol.11, p.504 –508.

VIGININI A, SARTINI D, MORGANTI S, NANETTI L, LUZZI S, PROVINCIALIL, MAZZANTI L, EMANUELLI M. **Platelet amyloid precursor protein isoform expression in Alzheimer's disease: evidence for peripheral marker.** International Journal of Immunopathology and Pharmacology. 2011; Vol. 24, no2, p. 529-534.

CATTABENI F, COLCIAGHI F, DI LUCA M. **Platelets provide human tissue to unravel pathogenic mechanisms of Alzheimer disease.** Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2004; Vol. 28 no 5, p. 763-770.

GARDELLA JE, GORGONE GA, NEWMAN P, FRANGIONE B, GOREVIC PD. **Characterization of Alzheimer Amyloid Precursor protein transcripts in platelets and megakaryocytes.** Neurosci. Lett. 1992, Vol. 138, p. 229 – 232.

BUSH, AI, MARTINS, RN, RUMBLE, B, MOIR, R, FULLER, S, MILWARD, E, CURRIE, J, AMES, D, WEIDEMANN, A, FISHER, P, MULTHAUP, G, BEYREUTHER, K, MASTERS, CL. **The amyloid precursor protein of Alzheimer's disease is released by human platelets.** J. Biol. Chem. 1990, Vol. 265, p. 15977 – 15983.

JOHNSON VE, STEWART W, SMITH DH. **Traumatic brain injury and amyloid- $\beta$  pathology: a link to Alzheimer's disease?** Nature. 2010, Vol. 11, p. 361-370.

KUCHERYAVYKH LY, DÁVILA-RODRÍGUEZ J, RIVERA-APONTE DE, ZUEVA LV, WASHINGTON AV, SANABRIA P, INYUSHIN MY. **Platelets are responsible for the accumulation of  $\beta$ -amyloid in blood clots inside and around blood vessels in mouse brain after thrombosis.** Brain Res Bull. 2017, Vol. 128, p. 98–105.