

Atuais linhas de pesquisa e desenvolvimento de fármacos para o tratamento da doença de Alzheimer

DOI: 10.5281/zenodo.10568894

Wendel Souza da Luz^{a*}

The focus of this article is to elucidate the most promising palliative treatment pathways for Alzheimer's disease, based on the main hypotheses presented in scientific circles that seek to explain the pathogenic mechanisms of this disease, topics covered in the article by Hung, S.-Y. et al..

O foco deste artigo é elucidar as mais promissoras vias de tratamento paliativo para a doença de Alzheimer, baseando-se nas principais hipóteses presentes no meio científico que buscam explicar os mecanismos patogênicos dessa doença, tópicos abordados no artigo de Hung, S.-Y. et al..

^aUniversidade de Brasília - UnB. Campus Darcy Ribeiro - Instituto de Química
*E-mail: wendel.souza.daluz@gmail.com

Palavras-chave: doença de Alzheimer; doenças neurodegenerativas; tratamento medicamentoso;

Recebido em 02 de dezembro de 2023,
Aceito em 19 de janeiro de 2024.
Publicado em 31 de janeiro de 2024.

Introdução

A doença de Alzheimer (AD) é uma enfermidade sem cura descoberta há mais de um século, a qual não existe nenhuma via efetiva de tratamento. Além disso, seu mecanismo patogênico ainda é muito incerto, o que dificulta ainda mais a busca por uma cura.

A primeira descrição da doença de Alzheimer ocorreu no dia 03 de Novembro de 1906². Foi o clínico psiquiátrico e neuroanatomista Dr. Alois Alzheimer o responsável por reportar o primeiro caso, após ter acompanhado uma mulher de 50 anos que apresentava um quadro de paranóia, distúrbio de memória, confusão e agressão. Após a morte da paciente, foi realizada uma autópsia e Alzheimer constatou a presença de emaranhados neurofibrilares e placas no tecido cerebral da paciente. Estas descobertas levaram à caracterização da doença de Alzheimer.

Figura 1. Dr. Alois Alzheimer.



Atualmente, existem diversas teorias que buscam explicar como se dá o desenvolvimento da doença. Muitas destas teorias foram fortemente influenciadas baseando-se em cinco quadros neuropatológicos marcantes da doença: inflamação do tecido cerebral, formação intraneuronal de emaranhados neurofibrilares (NTFs), excitotoxicidade glutamatérgica (evento relacionado com diversas doenças cerebrais crônicas e agudas), deposição extracelular de placas β -amiloides e a deficiência de acetilcolina (ACh), um neurotransmissor que atua como um mediador químico de sinapses no sistema nervoso central (SNC), extremamente importante em vários processos cognitivos, como a memória e a aprendizagem, que são produzidos pelos neurônios colinérgicos¹.

Com base nestas teorias, foram sintetizados diversos medicamentos que são possíveis candidatos a serem utilizados como vias de tratamento. Entretanto, todos estes medicamentos são apenas vias paliativas. Existe uma notável demanda global por mais medicamentos que reduzem os sintomas provocados pela doença ou até mesmo capazes de inibir seus eventos patológicos.

A partir desta problemática, o artigo “*Drug candidates in clinical trials for Alzheimer's disease*”, elaborado por Hung, S.-Y. et al.¹ tem como foco abordar as atuais linhas de pesquisa para tratamento clínico da AD, que estão fundamentadas nos principais marcadores da enfermidade: os depósitos de proteína tau (proteínas abundantes nos neurônios do sistema nervoso central responsáveis por estabilizar os microtúbulos, capazes de se emaranhar em fibrilas em eventos patológicos da AD), liberação de peptídeos β -amilóide,

deficiência de acetilcolina, transmissão glutamatérgica e a neuroinflamação.

Metodologia

Na elaboração do artigo referenciado nesta resenha, os autores reuniram sistematicamente diversos dados acerca de ensaios clínicos de potenciais fármacos para tratamento da doença de Alzheimer durante 2017, com o intuito de fornecer uma revisão abrangente de compostos promissores que estavam em fases laboratoriais avançadas, além dos principais compostos que já eram uma via consolidada de tratamento.

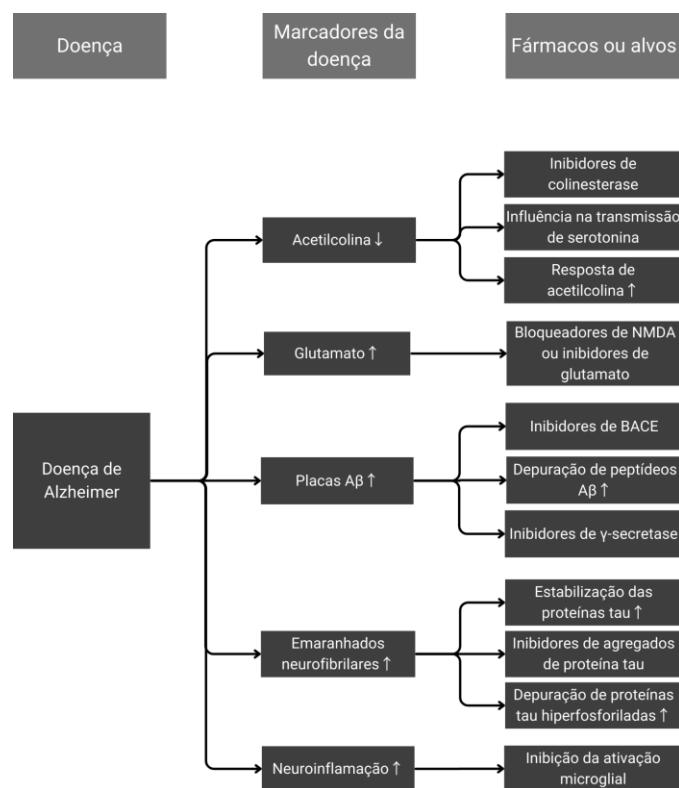
Resultados e discussão

Uma das principais características da doença de Alzheimer é a elevada atividade de apoptose celular (morte celular programada) das células que constituem o tecido cerebral, principalmente dos neurônios³. Além disso, outras mudanças neuropatológicas marcantes surgem, como a notável deficiência de acetilcolina, a deposição extracelular de placas β -amilóide (placas A β), emaranhamento neurofibrilar intracelular de depósitos de proteína tau hiperfosforilada e a neuroinflamação.

Apesar da existência destes marcadores, não se sabe ao certo o papel das placas A β e da proteína tau sob os eventos patológicos da AD. No entanto, linhas de pesquisas atuais têm focado em reduzir os fatores de risco da enfermidade, ou seja, os fatores que podem aumentar consideravelmente as chances de um indivíduo desenvolver AD. Pode-se destacar destes fatores, por exemplo, danos à mitocôndria das células, doenças cerebrovasculares, traumatismo craniano, a perda de hormônios esteróides sexuais com a idade e o acúmulo de espécies oxidativas de oxigênio (ROS), que são um tipo de mecanismo de defesa do próprio sistema imunológico da célula, os quais agem como uma “bomba oxidativa”, de forma a danificar todo o tipo de tecido celular ao redor da área alvo, tanto o tecido saudável quanto o tecido inflamado. Na figura 2, estão relacionados em um esquema os possíveis fármacos e alvos do tratamento da AD com os respectivos marcadores da doença.

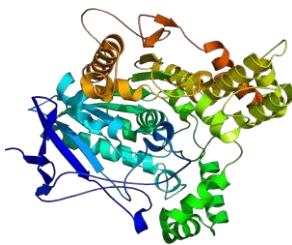
A primeira correlação entre a baixa concentração de acetilcolina, decorrente da morte dos neurônios colinérgicos, com a patologia da doença de Alzheimer foi feita em 1976, por meio de estudos realizados por Davies, P. *et al.*⁴. Com isto, diversas pesquisas surgiram com o foco no descobrimento de um medicamento capaz de aumentar a concentração de acetilcolina.

Figura 2. Classificação de fármacos e alvos no tratamento da AD de acordo com os marcadores da doença.



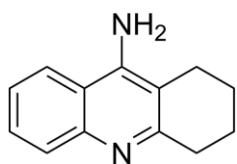
A acetilcolinesterase é uma enzima crucial na propagação do impulso nervoso. Sua atuação se dá na transmissão final dos impulsos nervosos nas sinapses colinérgicas, hidrolisando a acetilcolina. A hidrólise de ACh é de extrema importância para a execução de diversas atividades motoras no corpo humano. No entanto, com a apoptose dos neurônios colinérgicos provocada pelos eventos patológicos da AD, a concentração de ACh tende a diminuir, o que é prejudicial. Uma solução para aumentar a concentração de ACh no cérebro de pacientes com AD é a utilização de inibidores de acetilcolinesterase⁵.

Figura 3. Acetilcolinesterase.



Em 1993, a tacrina, o primeiro medicamento inibidor de acetilcolinesterase, foi liberada para venda¹. No entanto, após um curto período de tempo, a tacrina foi retirada das vendas após ser constatada a toxicidade deste medicamento para o fígado. Atualmente, existem 3 medicamentos inibidores de acetilcolinesterase que são utilizados como via de tratamento para AD. São eles: donepezila, rivastigmina (também utilizado para tratamento da doença de Parkinson) e galantamina. Estes medicamentos não retardam a progressão da enfermidade, mas são bastante utilizados para desacelerar o processo de perda de função cognitiva.

Figura 4. Tacrina.



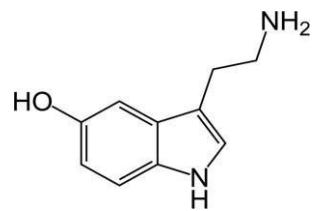
A abordagem destes medicamentos anteriormente citados é aumentar a concentração de acetilcolina presente no cérebro, de maneira a reduzir o déficit de memória e cognição, por meio da inibição de acetilcolinesterase. Outras maneiras de favorecer o aumento da resposta de acetilcolina no cérebro de pacientes com AD é o uso de agonistas dos receptores de acetilcolina. Receptores agonistas são substâncias com alta afinidade por receptores específicos que, ao interagirem com estes receptores, favorecem a sua conformação ativa, induzindo um efeito observável. Antagonistas, por outro lado, são agentes que reduzem a resposta de um ligante ao receptor, inibindo a sua ativação. Existem duas famílias de receptores de acetilcolina - os receptores colinérgicos nicotínicos (nAChR) e os receptores colinérgicos muscarínicos (mAChR). Os nAChRs estão envolvidos com a fisiologia e manutenção dos circuitos sinápticos neuronais. Além disso, estes receptores estão envolvidos na liberação de neurotransmissores em regiões pré e pós-sinápticas. Os nAChRs possuem um papel crucial em diversos processos cerebrais relacionados à memória e aprendizagem. O comprometimento destes processos decorrente da AD sugere

uma participação desses neurotransmissores nos processos patogênicos da doença. Estes receptores, no cérebro, se subdividem em diversas subunidades - $\alpha 2-10$ e $\beta 2-4$. Os mAChRs, por sua vez, desempenham funções igualmente importantes no SNC. Estes estão envolvidos no controle da função extrapiramidal (relacionada com impulsos motores automáticos na musculatura de todo o corpo, incluindo músculos envolvidos na fala e deglutição), vestibular (relacionado ao equilíbrio geral do corpo) e cognitiva, além de atuar na modulação de respostas emocionais, estresse e sono. Os nAChRs e mAChRs possuem uma alta resposta à ativação colinérgica. A modulação destes receptores nos neurônios colinérgicos pode aumentar a liberação de acetilcolina. A galantamina, um alcalóide usado para tratamento de AD em casos leves e moderados, é capaz de realizar esta modulação, aumentando a concentração de acetilcolina.

Um subtipo específico de nAChR, o $\alpha 7$ nAChR, está envolvido em diversas funções cognitivas essenciais, como memória, pensamento, compreensão, a capacidade de aprender, calcular, de se orientar, além de estar envolvida com habilidades linguísticas e de discernimento. Este receptor atua como um transportador e é capaz de se ligar com placas A β extracelulares, induzindo uma degradação autófágica, o que inibe a neurotoxicidade das placas A β . O uso de agonistas do $\alpha 7$ nAChR é, atualmente, um foco de pesquisas promissoras no tratamento de Alzheimer.⁵

Além da acetilcolina, a doença de Alzheimer provoca um déficit em outros neurotransmissores igualmente importantes, como a serotonina (5-hidroxitriptamina, ou 5-HT)⁶. A serotonina é um neurotransmissor crucial para o sistema nervoso central e periférico. É responsável pelo controle do humor, do sono, do apetite, e está relacionada com vários fatores interligados às características pessoais e comportamentais. Os receptores deste neurotransmissor estão presentes em diversas áreas do cérebro envolvidas no desempenho cognitivo. Por este motivo, o sistema neurotransmissor serotonérgico é considerado como um fator de risco da AD.

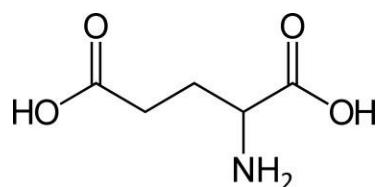
Figura 5. Serotonina.



Após a serotonina ser produzida no sistema nervoso central ou no trato gastrointestinal, ela irá interagir com seus receptores, os quais consistem de sete classes principais distintas (5-HT₁ à 5-HT₇), classes estas baseadas na estrutura e características funcionais destes receptores. Cada receptor de 5-HT é expresso em diversas áreas e atua de formas distintas. Muitos receptores, quando ativos, provocam efeitos maléficos, os quais podem desencadear distúrbios como ansiedade, depressão e transtorno obsessivo compulsivo (TOC). O receptor 5-HT₆ é o mais expressivo em áreas do cérebro envolvidas com aprendizado e memória - o córtex cerebral e o hipocampo. Alguns antagonistas do 5-HT₆ são capazes de aprimorar a neurotransmissão colinérgica⁶, o que surte efeitos positivos na memória, aprendizado e cognição. O uso de antagonistas de receptores serotoninérgicos é uma possível via de tratamento para a doença de Alzheimer.

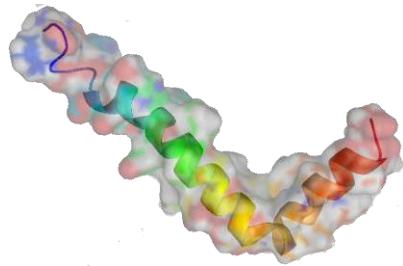
Outro neurotransmissor extremamente importante para o SNC é o glutamato. O glutamato é um aminoácido que age como um neurotransmissor excitatório no SNC, sendo o neurotransmissor mais abundante no tecido cerebral. Grande parte dos neurotransmissores excitatórios são mediados pelo glutamato e seus receptores, principalmente os receptores ionotrópicos de glutamato (iGluRs), que controlam os canais iônicos. Estes receptores desempenham um papel fundamental no desenvolvimento neural, na plasticidade sináptica, na memória e na aprendizagem. Graças ao papel fundamental que exercem na neurotransmissão excitatória, a disruptão das sinalizações sinápticas via iGluRs está intimamente relacionada com diversas doenças neurológicas, como a AD. Os iGluRs também se dividem em subgrupos: os receptores AMPA, Cainato e N-metil-D-aspartato (NMDA). A ativação excessiva de NMDA implica em uma elevada taxa de excitotoxicidade, provocando um quadro de apoptose nas células neurais. A memantina é um fármaco utilizado em casos moderados e graves da doença de Alzheimer. Este fármaco age como um antagonista dos receptores de NMDA. Ele atua diretamente nestes receptores, melhorando a transmissão dos sinais sinápticos e a memória, além de promover uma proteção aos neurônios contra a excitotoxicidade mediada pelo glutamato. A memantina é utilizada como via de tratamento paliativo contra a AD desde sua aprovação pela U.S. FDA (Food and Drug Administration), em 2003. Anteriormente, em 1989, a memantina era vendida na Alemanha e era utilizada para tratamento de demência.

Figura 6. Glutamato



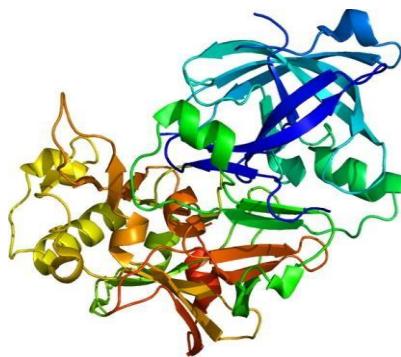
Outro fator marcante na patogenia da doença de Alzheimer é o acúmulo de placas neuríticas de forma extracelular¹, placas estas formadas por peptídeos β-amilóide (Aβ). Estes peptídeos são compostos por 39 a 42 aminoácidos (Aβ_{1-39/42}) esão derivados da proteína precursora de amilóide (APP) por meio de uma reação de proteólise de duas etapas mediada por duas enzimas- a β-secretase (BACE) e γ-secretase. Atualmente, diversos cientistas defendem a hipótese de que os eventos patogênicos da AD são desencadeados pela produção, agregação e deposição anormal de peptídeos Aβ, hipótese conhecida como “hipótese da cascata amilóide”. No entanto, o papel dos peptídeos Aβ no cérebro e sua relação com a AD ainda é muito incerto. O que se sabe é que estes peptídeos provocam uma alta citotoxicidade. Todavia, esta hipótese permitiu o desenvolvimento de potenciais vias de tratamento paliativo para a AD. Além do mais, as enzimas β-secretase e γ-secretase têm atraído um forte interesse como potenciais alvos para fármacos e anticorpos monoclonais, os quais podem reduzir a deposição extracelular de placas Aβ.

Figura 7. Peptídeo β-amilóide.



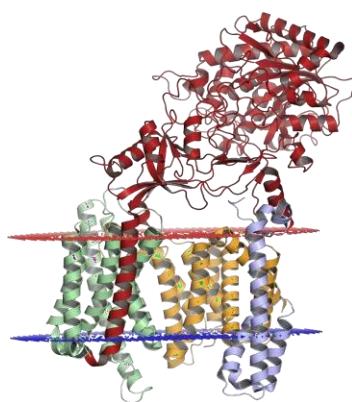
A β-secretase é um complexo de protease de múltiplas subunidades⁷. A enzima BACE1 (enzima de clivagem de APP1 em sítio β) é uma das subunidades da β-secretase e age como chave inicial da formação de peptídeos Aβ ao proteolizar inicialmente a APP, desencadeando o efeito cascata de aglomeração de placas Aβ. A inibição controlada de BACE1 representa uma maneira de interferir no efeito cascata amilóide.¹

Figura 8. β -secretase.



A γ -secretase, assim como a β -secretase, também é um complexo de protease que contém quatro subunidades: nicastrina (NCSTN), presenilina (PEN-1), *anterior pharynx defective-1* (APH-1) e *presenilin enhancer 2* (PEN-2). A γ -secretase atua na catalisação de reações proteolíticas intramembranares em diversas proteínas membranares do tipo 1. Cada subunidade da γ -secretase é considerada um potencial alvo na modulação de produção de peptídeos A β ⁸. Os inibidores das enzimas que constituem o complexo γ -secretase podem reduzir a quantidade de placas neuríticas no cérebro de pacientes com AD através da inibição da protease da APP.

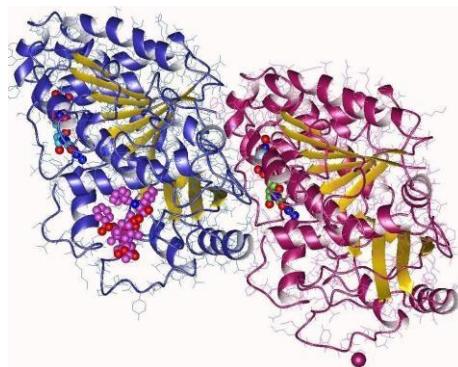
Figura 9. Complexo γ -secretase, com NCSTN (vermelho), PEN-1 (laranja), PEN-2 (azul) e APH-1 (verde).



Com relação aos agregados de emaranhados neurofibriliares de proteína tau hiperfosforiladas (NTFs), também são considerados como um marcador da AD¹. As proteínas tau são responsáveis por estabilizar os microtúbulos, que são estruturas em forma tubular constituídas de polímeros da proteína tubulina. Estas estruturas estão presentes na forma derede no citoplasma de todas as células eucarióticas (células que possuem um núcleo definido). Nos neurônios, os microtúbulos desempenham diversas funções imprescindíveis, como o transporte de vesículas e o crescimento de

prolongamentos (axônios), além de estarem intimamente relacionados com a consciência de seres vivos.

Figura 10. Tubulina.



Os microtúbulos estão envolvidos em diversos estágios da morfogênese neuronal, auxiliando no crescimento neuronal e estabilizando os axônios e dendritos (prolongação dos neurônios que permitem a recepção dos estímulos) formados⁹. As proteínas presentes nos microtúbulos passam por um processo de fosforilação. É através deste processo que os neurofilamentos ganham estabilidade e a habilidade de se comunicarem. Pacientes em diversos estágios da AD apresentam proteínas tau hiperfosforiladas. A hiperfosforilação da proteína tau favorece a formação de agregados nos microtúbulos, o que prejudica o transporte axonal e dendrítico nos neurônios, bloqueando o tráfego intracelular de proteínas neurotróficas e outras proteínas funcionais, causando danos às funções cognitivas do cérebro. O uso de estabilizadores de proteína tau pode ser uma promissora via de tratamento contra os sintomas da AD¹⁰. Além dos estabilizadores de proteína tau, os inibidores de agregados de proteína tau são uma outra abordagem terapêutica igualmente promissora.

Outro notável marcador da AD é a inflamação dos tecidos neurais provocada pela enfermidade¹. O tecido de um cérebro com a doença de Alzheimer apresenta claras evidências de astrociteose (aumento anormal da concentração de astrócitos, células que dão sustentação aos neurônios, devido à destruição dos neurônios) e outros sinais de inflamação relacionados com o acúmulo de placas A β . Estudos clínicos e pré-clínicos indicam uma forte associação entre a hiperativação da microglia com a formação de placas A β , durante a progressão da AD. O uso de inibidores da ativação microglial pode ser uma alternativa para reduzir a neuroinflamação provocada pela AD. No entanto, nenhum medicamento com este fim foi aprovado como via de tratamento.

Conclusão

A doença de Alzheimer, desde o seu descobrimento, segue sem cura. O que se tem à disposição são tratamentos paliativos, que buscam diminuir os sintomas provenientes da AD. Os principais medicamentos que são utilizados atualmente são baseados em três inibidores de colinesterase- donepezila, rivastigmina e galantamina, e a memantina, que afeta o sistema glutamatérgico. Existe, atualmente, uma rica variedade de pesquisas voltadas na busca por novos medicamentos que possam ser utilizados como vias terapêuticas contra a doença de Alzheimer. De acordo com Hung, S.-Y. *et al.*¹, mais de 200 compostos chegaram à segunda das três fases laboratoriais. No entanto, a maioria destes compostos falharam na fase III.

A doença de Alzheimer é, de longe, a causa mais comum de demência na terceira idade. Atualmente, mais de 55 milhões de pessoas no mundo inteiro possuem demência, de acordo com dados fornecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS)^{11,14}. Na falta de tratamentos efetivos para a AD, a expectativa é que este número chegue a 153 milhões de pessoas, em 2050¹². A doença de Alzheimer, atualmente, é a sétima maior causa de mortalidade nos Estados Unidos. No Brasil, mais de 1 milhão de pessoas convivem com algum tipo de demência¹³. Além desses fatores, os custos para tratamento da AD são muito expensivos. No ano de 2019, cerca de US\$1,3 trilhões foram gastos globalmente em tratamento de demência¹¹. Aproximadamente 50% deste custo é atribuído à familiares, amigos ou pessoas próximas que cuidam de alguém que sofre de demência. Estes dados enfatizam a necessidade de novos fármacos efetivos no tratamento da doença de Alzheimer. É crucial o surgimento de novas pesquisas voltadas para a doença de Alzheimer, principalmente na busca por uma cura.

Contribuições por Autor

A resenha sobre o artigo em referência e a inclusão de algumas observações são de Wendel Souza da Luz.

Conflito de interesse

Não há conflito de interesses.

Agradecimento

Expresso meus profundos agradecimentos à direção, aos docentes, discentes e funcionários do Instituto de Química da Universidade de Brasília (IQ-UnB) por todo apoio concedido. Sou profundamente grato, também, ao PET-Química/IQ/UnB, à Secretaria de Educação Superior do Ministério da Educação (SeSU/MEC) e ao Decanato de Ensino de Graduação (DEG/UnB) por todo o suporte fornecido por meio do Programa de Educação Tutorial.

Notas e referências

- 1 S.-Y. Hung and W.-M. Fu, Drug candidates in clinical trials for Alzheimer's disease, *J Biomed Sci*, 2017, **24**, 47.
- 2 H. Hippius and G. Neundörfer, The discovery of Alzheimer's disease, *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2003, **5**, 101–108.
- 3 C. D. Nguyen and G. Lee, Neuroprotective Activity of Melittin—The Main Component of Bee Venom—Against Oxidative Stress Induced by A β 25–35 in In Vitro and In Vivo Models, *Antioxidants*, 2021, **10**, 1654.
- 4 P. Davies, SELECTIVE LOSS OF CENTRAL CHOLINERGIC NEURONS IN ALZHEIMER'S DISEASE, *The Lancet*, 1976, **308**, 1403.
- 5 J. W. Clader and Y. Wang, Muscarinic receptor agonists and antagonists in the treatment of Alzheimer's disease, *Curr Pharm Des*, 2005, **11**, 3353–3361.
- 6 N. Upton, T. T. Chuang, A. J. Hunter and D. J. Virley, 5-HT6 receptor antagonists as novel cognitive enhancing agents for Alzheimer's disease, *Neurotherapeutics*, 2008, **5**, 458–469.
- 7 M. D. Luca, Alpha beta-and gamma-secretases in alzheimer s disease, *Front Biosci*, 2012, **S4**, 1126–1150.
- 8 X. Zhang, Y. Li, H. Xu and Y. Zhang, The β -secretase complex: from structure to function, *Front. Cell. Neurosci.*
- 9 B. Ludin and A. Matus, The neuronal cytoskeleton and its role in axonal and dendritic plasticity, *Hippocampus*, 1993, **3**, 61–71.

- 10 F. Panza, V. Solfrizzi, D. Seripa, B. P. Imbimbo, M. Lozupone, A. Santamato, C. Zecca, M. R. Barulli, A. Bellomo, A. Pilotto, A. Daniele, A. Greco and G. Logroscino, Tau-Centric Targets and Drugs in Clinical Development for the Treatment of Alzheimer's Disease, *Biomed Res Int*, 2016, **2016**, 3245935.
- 11 Dementia, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>, (accessed 30 November 2023).
- 12 GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators, Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019, *The Lancet Public Health*, 2022, **7**, e105–e125.
- 13 Ajuda sobre Alzheimer e demência | Brasil, <https://www.alz.org/br/demencia-alzheimer-brasil.asp>, (accessed 30 November 2023).
- 14 Mundo não está conseguindo enfrentar o desafio da demência - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde, <https://www.paho.org/pt/noticias/2-9-2021-mundo-nao-esta-conseguindo-enfrentar-desafio-da-demencia>, (accessed 18 January 2024)