

Biomarcadores na doença de Alzheimer

Biomarkers in Alzheimer disease

Karen Cecília de Lima Torres¹, Rodrigo Ribeiro dos Santos¹, Filipe Camilo Mapa¹, Flávia Lanna de Moraes¹, Edgar Nunes de Moraes^{1,2}, Marco Aurélio Romano Silva¹

RESUMO

Objetivo: Apresentar os potenciais biomarcadores para a doença de Alzheimer. **Métodos:** Revisão da literatura, a partir de 2000, empregando o banco de dados PubMed. **Resultados:** Esta revisão apresenta evidências atuais dos principais marcadores envolvidos na doença de Alzheimer, incluindo os de natureza molecular presentes no líquido cefalorraquidiano, sangue, os associados aos métodos de imagem (tomografia por emissão de pósitrons – PET, ressonância magnética – RM), e os marcadores de redes neurais. **Conclusão:** Encontrar um marcador eficiente acarretará impactos significativos na avaliação clínica e na abordagem da progressão da doença, além de possibilitar o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

Palavras-chave: Biomarcadores farmacológicos, doença de Alzheimer, diagnóstico.

ABSTRACT

Objective: To present the ongoing researches for biomarkers in Alzheimer disease **Methods:** Bibliographic review, starting from 2000, utilizing PubMed data bank. **Results:** This revision presents the actual evidences of the main markers involved in Alzheimer disease including the molecular (presented in blood and cerebrospinal fluid), the associated with image (positron emission tomography, single photon emission computed tomography and magnetic resonance) and neural networks. **Conclusions:** Finding an efficient biomarker will enable significant progress in the clinic evaluation and in the disease development approaches, also, will contribute to the increment of new therapeutic strategies.

Keywords: Pharmacological biomarkers, Alzheimer disease, diagnosis.

¹Instituto Nacional de Ciências e Tecnologia de Medicina Molecular (INCT-MM)/ Laboratório de Neurociência, Departamento de Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.

²Departamento de Clínica Médica/Geriatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.

INTRODUÇÃO

Demência é uma síndrome clínica caracterizada pela deterioração progressiva de múltiplos domínios da cognição, capaz de comprometer a autonomia do indivíduo. A doença de Alzheimer (DA), descrita em 1906 por Alois Alzheimer, é a principal causa de demência irreversível, responsável por 50 a 60% dos casos e está presente em aproximadamente 4,5 milhões de pessoas apenas nos Estados Unidos.¹ A expectativa de vida tem aumentado nos últimos cem anos e como a idade avançada é o fator de risco mais importante. A prevalência de pacientes acometidos por esta demência ou formas mistas tem aumentado dramaticamente. No Brasil, um estudo feito na cidade de Catanduva demonstrou uma prevalência de demência de 7,1% em pacientes com mais de 65 anos e 55,1% dos diagnósticos de demência correspondendo à DA.² As estatísticas mostram que haverá em torno de 80 milhões de pacientes com DA no mundo em 2050. Considerando a evolução do tratamento da doença de Alzheimer e a necessidade de identificar os pacientes portadores de declínio cognitivo leve amnésico com elevado risco de conversão para DA é imperativo diagnosticar esses pacientes em fase precoce. Nesse contexto, a identificação de potenciais biomarcadores que auxiliem no diagnóstico precoce é uma necessidade. Ademais, os biomarcadores poderão ser úteis também para avaliar a progressão da doença, identificar respondedores à terapia farmacológica e corroborar no diagnóstico diferencial com outras síndromes demenciais.

O diagnóstico definitivo de Alzheimer requer o diagnóstico clínico e detecção *post mortem*. O diagnóstico de doença de Alzheimer provável pode ser estabelecido com 95% de confiança baseado em crité-

rios clínicos, incluindo história médica, testes laboratoriais e de imagem e avaliação neuropsicológica. O diagnóstico antecipado de Alzheimer ainda é difícil porque os sintomas iniciais são compartilhados por uma série de desordens, incluindo formas mistas de demência e depressão. Sendo assim, uma área promissora de pesquisa é o diagnóstico bioquímico de DA e formas mistas de demência, em que se utilizam o líquido, plasma ou sangue de pacientes.

O substrato neuropatológico da doença de Alzheimer é a presença de placas amiloides e emaranhados neurofibrilares, bem como as perdas sinápticas, degeneração neuronal (apoptose), infiltrado inflamatório e angiopatia amiloide. As placas senis são depósitos extracelulares esféricos de agregados insolúveis da proteína beta-amiloide, localizadas, inicialmente, no sistema límbico (hipocampo, córtex entorrinal, amígdala e em algumas áreas corticais e subcorticais). Os emaranhados neurofibrilares são agregados intracitoplasmáticos de filamentos helicoidais pareados, compostos pela proteína Tau hiperfosforilada.³ As placas senis são derivadas de peptídeos A-beta (beta-amiloides) formados a partir da clivagem da proteína precursora amiloide (APP) pela enzima alfa-secretase seguida da gama-secretase (via amiloidogênica), gerando fragmentos peptídicos com alto potencial tóxico, pois podem se agregar, levando à formação de placas amiloides insolúveis. Na doença de Alzheimer, a A-beta₄₀ (ou seja, o peptídeo beta-amiloide de 40 aminoácidos de extensão) é produzida em pequenas quantidades, enquanto há uma superprodução de A-beta₄₂, que é mais tóxico que A-beta₄₀, pois seu potencial de agregação é superior.^{3,4}

A proteína Tau é responsável pela estabilidade e o funcionamento adequado do sistema microtubular intraneuronal. A hipótese

amiloide propõe que a doença de Alzheimer seja deflagrada por excesso de produção, deposição e agregação da proteína beta-amiloide_{40/42}, levando à disfunção neuronal, oxidação, excitotoxicidade e neuroinflamação, responsáveis pela apoptose. O resultado final, decorrido da morte neuronal, é o déficit na neurotransmissão colinérgica, serotonérgica, dopaminérgica e noradrenérgica, com predomínio da disfunção colinérgica.⁵ A hipótese da cascata amiloide é a mais aceita, porém não se pode subestimar a importância da hiperfosforilação da proteína Tau. Os emaranhados neurofibrilares são descritos, também, na demência frontotemporal, degeneração corticobasal, paralisia supranuclear progressiva e em idosos normais. Na doença de Alzheimer, são diretamente proporcionais à gravidade da demência.⁵ A disfunção de estruturas neurovasculares, processos inflamatórios, estresse oxidativo e disfunção mitocondrial também são também alterações conhecidas.

Como o diagnóstico conclusivo da doença de Alzheimer é eminentemente clínico e, nesses casos, a neurodegeneração já se instalou no cérebro do paciente, esforços têm sido realizados para encontrar um marcador molecular e/ou de imagem capaz de permitir um diagnóstico precoce da doença, quando a morte neuronal ainda não se espalhou pelo cérebro. A tendência atual aponta para a procura de um marcador com considerável sensibilidade e especificidade para o estágio precoce da doença, que inclui a fase de transição entre envelhecimento normal e DA, conhecida como declínio cognitivo leve (*mild cognitive impairment* – MCI). Além disso, procura-se por biomarcadores que possam prever o desenvolvimento da DA. Dubois et al.⁶ afirmam que ainda não há um biomarcador definitivo ou combinações de marcadores que possam ser usados

para corroborar o diagnóstico da doença. Um perfil de diagnóstico futuro, com especificidade e sensibilidade apropriadas, deve incluir medidas neurobiológicas em seu critério. No entanto, ainda há vários passos para avaliá-los, principalmente as medidas bioquímicas e de imagem.

A compilação dos dados foi realizada por meio de uma revisão sistemática da literatura, a partir do banco de dados PubMed, utilizando-se artigos sobre biomarcadores na doença de Alzheimer e revisões sobre este tema desde o ano 2000.

Marcadores bioquímicos

Moléculas relacionadas à inflamação e ao metabolismo neuronal na DA têm sido extensivamente consideradas no sentido de evidenciar os mecanismos de degeneração neuronal e a sua relação com o declínio cognitivo de maneira temporal.

Biomarcadores no líquido cefalorraquidiano (LCR)

A importante característica patológica da DA – o acúmulo de A-beta₄₂ –, pode ser iniciada não apenas pela produção excessiva deste peptídeo, mas também ser inicialmente causada por defeitos em mecanismos fisiológicos de limpeza (*clearance*) ou drenagem destes peptídeos do cérebro. A limpeza e drenagem fisiológica destes peptídeos é feita por micróglia, astrócitos e macrófagos, que fagocitam os peptídeos e drenam para os espaços perivascularres.⁷ Pacientes com DA possuem uma fagocitose deficiente em relação a indivíduos idosos não dementes, conseqüentemente uma limpeza pior de A-beta₄₂.⁸ Pacientes com DA exibem menores níveis de A-beta₄₂ no LCR e isto parece ocorrer devido à deposição de moléculas nas placas amiloides ou também pode ser correlacionado com uma limpeza

deficiente de A-beta₄₂ do parênquima cerebral destes pacientes.⁹

Há indícios de que idade e níveis de expressão de A-beta₄₂ no LCR correlacionam-se inversamente em indivíduos positivos para o alelo ε4² da apolipoproteína E (ApoE), ou seja, quanto maior a idade do paciente menores os níveis de A-beta₄₂ no líquido. Novamente, isto pode ser devido à piora do processo de fagocitose que acontece com a idade, sendo que a ApoE também participa do processo de limpeza de A-beta₄₂.⁸ Fagan et al.¹⁰ mostraram que são expressos níveis médios de A-beta₄₂ no LCR em pacientes com DA leve e níveis ainda menores em pacientes com DA muito leve (*clinical dementia rating*–CDR de 0,5 e 1,0, respectivamente). Eles concluíram que este biomarcador está presente em ambos os pacientes com DA de sintomatologia leve e avançada, e que a relação Tau/A-beta₄₂ no LCR poderia prever o desenvolvimento da doença no futuro em adultos normais.

Mattsson et al.¹¹ avaliaram a acurácia de A-beta₄₂, p-Tau (proteína Tau fosforilada) e t-Tau (proteína Tau total) no LCR na prevenção do desenvolvimento de DA em pacientes com MCI. Os pacientes com MCI que desenvolveram DA apresentavam menores índices de A-beta₄₂ e maiores níveis de p-Tau e t-Tau que os pacientes com MCI que não desenvolveram DA. O valor preditivo positivo utilizando-se estes fatores analisados em conjunto foi de 62%, enquanto o valor preditivo negativo foi de 88%. Esse estudo multicêntrico mostrou que A-beta₄₂, p-Tau e t-Tau são fatores que apresentam boa acurácia na predição de desenvolvimento de DA em pacientes com MCI.

Marcadores de imagem

A Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) é uma das iniciativas para construir uma plataforma de rastreamento de mudanças cerebrais na DA com protocolos padronizados, o que facilita a troca e a comparação das informações⁶ (Tabela 1).

Tabela 1. Alterações estruturais vistas em técnicas de imagem

| ROI | Análise | Técnica | Comparações | Alterações | Ref. |
|-----------------------------|-----------------------|----------------------------|-------------------------|------------|------|
| Hipocampo | Volume | RMI | Controle e MCI | – | 13 |
| Córtex supramarginal | Espessura | RMI | Controle e MCI | – | 13 |
| Córtex entorrinal | Espessura | RMI | Controle e MCI | – | 13 |
| Córtex cingulado posterior | Metabolismo de CMRglu | Fluorodeoxiglicose FDG-PET | Carreadores do alelo ε4 | Diminuição | 15 |
| Córtex temporal direito | Metabolismo de CMRglu | FDG-PET | Carreadores do alelo ε4 | Diminuição | 15 |
| Córtex pré-frontal direito | Metabolismo de CMRglu | FDG-PET | Carreadores do alelo ε4 | Diminuição | 15 |
| Córtex pré-frontal esquerdo | Metabolismo de CMRglu | FDG-PET | Carreadores do alelo ε4 | Diminuição | 15 |

Imagem de ressonância magnética (IRM)

Um método mais útil e prático de estudo poderia ser a IRM, a qual é reprodutível e tem maior acurácia de discriminação. A IRM é baseada em desenhos probabilísticos prévios de regiões de interesse (*regions of interests* – ROI) e variações nas intensidades dos *voxels*. Estas regiões representam áreas cerebrais que devem ser analisadas.

A atrofia cerebral e a dilatação ventricular são as maiores alterações observadas na DA. Tais mudanças são extensivamente relatadas.¹² O principal marcador radiológico da doença de Alzheimer é a atrofia da região temporal medial, especificamente do volume do córtex entorrinal.⁵ A progressão da doença caracteriza-se pelo envolvimento do giro cingulado posterior e córtex temporo-parietal de associação. As alterações da substância branca (hipodensas na tomografia computadorizada – TC – ou hiperintensas nas imagens em T2 na IRM) são comuns no idoso e podem sugerir comprometimento de pequenos vasos (leucoaraiose periventricular ou microangiopatia obstrutiva),⁵ conforme mostrado na Tabela 1.

Dekisan et al.¹³ encontraram diferenças significativas entre as seguintes regiões de grupos controle e indivíduos com declínio cognitivo leve: espessura e volume do córtex entorrinal, lóbulo parietal inferior, giro temporal inferior, córtex lingual, giro temporal medial, giro para-hipocampal e precúneos;

espessura do istmo do córtex cingulado, córtex occipital lateral, giro temporal superior, giro supramarginal, polo temporal; e volumes da amígdala e hipocampo. Dentre esses dados, a espessura do giro supramarginal e do córtex entorrinal e o volume hipocampal representam os melhores discriminadores de MCI e DA, com sensibilidade de 73 a 90% e especificidade de 91 a 94% (ver Tabela 1). Estes achados estavam altamente correlacionados com medidas de gravidade clínica (*clinical dementia rate* – CDR-SB – e minie-xame de estado mental – Meem), juntamente com achados bioquímicos (A-beta₄₂, Tau e P-Tau), conforme a Tabela 2.

Tomografia por emissão de pósitrons

O PET (*positron emission tomography*) produz imagens tridimensionais ou imagens funcionais de processos do organismo, mas é utilizado somente em pesquisas. Seu uso na DA baseia-se na avaliação do metabolismo cerebral da glicose, via fluorodeoxiglicose (FDG), ou da deposição da proteína beta-amiloide, via PiB (*Pittsburg compound B*). Na DA é descrita menor captação da glicose nas regiões temporais mediais e no cíngulo, enquanto no MCI a captação está mais reduzida somente no córtex entorrinal. Além disso, o FDG fornece informações úteis sobre a progressão e gravidade da demência. Por outro lado, o PIB, que se liga às placas beta-amiloides, seria mais útil para o diagnóstico precoce do MCI e para prever o risco de conversão para doen-

Tabela 2. Sensibilidade e especificidade de marcadores no diagnóstico ou previsão da DA

| Marcadores | Sensibilidade | Especificidade | Ref. |
|-------------------------------------------|---------------|----------------|------|
| Razão A-beta ₄₂ /p-Tau e t-Tau | 83% | 72% | 7 |
| Coerência eletroencefalográfica | - | 73 a 75% | 19 |

ça de Alzheimer, baseado na presença de altos níveis de retenção do PIB (ver Tabela 1).

Petrie et al.¹⁴ avaliaram as correlações entre os biomarcadores do LCR (A-beta₄₂, t-Tau, p-Tau₁₈₁) e a taxa de metabolismo cerebral da glicose (CMRglu) por tomografia por emissão de pósitrons com fluorodeoxiglicose (*fluorodeoxyglucose positron emission tomography* — FDG-PET). Em indivíduos saudáveis, altos níveis de t-Tau e p-Tau no LCR associaram-se com intenso hipometabolismo em várias regiões cerebrais que são atingidas no início do desenvolvimento da DA, enquanto baixas concentrações de A-beta₄₂ associaram-se com hipometabolismo somente no lobo temporal medial. Esses resultados sugerem que alterações precoces em t-Tau e A-beta₄₂ podem estar associadas com mudanças sinápticas súbitas em regiões cerebrais vulneráveis à DA.

Reiman et al.¹⁵ encontraram anormalidades regionais de CMRglu em carreadores jovens do alelo $\epsilon 4$ (20 a 39 anos de idade) no córtex cingulado posterior, no temporal e no pré-frontal. Este resultado é interessante pois demonstra que indivíduos carreadores de gene de suscetibilidade para a Dajem (*diacetyl tartaric acid ester of mono and diglycerides*) apresentam funções cerebrais anormais em adultos jovens várias décadas antes de uma possível manifestação demencial.

Marcadores inflamatórios

Proteínas inflamatórias podem ser alvo para o diagnóstico de DA ou alvos terapêuticos? Isso depende da magnitude da morte neuronal e do declínio cognitivo ocorridos devido ao processo inflamatório,¹⁶ sendo que concentrações aumentadas de fator de necrose tumoral TNF-alfa estão associadas com o aumento da mortalidade. Holmes et al.¹⁷ sugerem que o aumento de TNF-alfa periférico pode ser um fator de risco para

a DA, além de estar relacionado com a progressão da doença.¹⁷ A produção sistêmica de TNF-alfa, ligada à inflamação aguda e crônica, parece estar associada com declínio cognitivo em pacientes com DA leve e grave. Menores concentrações de TNF-alfa parecem estar correlacionadas a menores mudanças na *Alzheimer's Disease Assessment Scale* (Adas-COG) — escala de avaliação da doença —, e um aumento na linha de base está associado ao aumento de quatro vezes do declínio cognitivo.

No contexto inflamatório, CXCR2¹⁸ e MIP-1-alfa¹⁹ foram encontrados superexpressos em células T periféricas de pacientes com DA e podem influenciar a permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE) para essas células. O receptor de quimiocina CCR5 também foi encontrado suprarregulado pela A-beta em células endoteliais e parece promover a migração transendotelial de células T.^{19,20}

A superexpressão de IL₃₃ está associada com menor secreção de A-beta₄₀ em modelos celulares, sem a modificação na produção de A-beta₄₂. As alterações genéticas dessa citocina estão associadas a uma diminuição do risco potencial da DA, possivelmente pela modulação da formação de angiopatia amiloide.^{19,21}

A proteína cinase C (*protein kinase C* — PKC) é conhecida por ajudar a controlar a fosforilação da proteína precursora amiloide (*amyloid precursor protein* — APP) por meio das vias alfa e beta-secretórias — aliás, pode ser inativada pela A-beta. A PKC inibe indiretamente uma das enzimas responsáveis pela fosforilação da Tau (GSK-3-beta), reduzindo a produção de agregados de p-Tau, NFT e A-beta. A PKC é encontrada alterada em fibroblastos e linfócitos do sangue de pacientes com DA.¹⁹

Giunta et al.²² demonstraram que IFN-gama e outras citocinas pró-inflamatórias integram com o processamento e a produção de peptídeos A-beta, sugerindo que o *inflammaging* (aumento de parâmetros inflamatórios que acompanham o envelhecimento)²³ poderia ser um pró-dromo para a DA. Entretanto, condições que elevem a imunidade inata com a produção aumentada de proteínas inflamatórias estão associadas tanto com o envelhecimento saudável quanto com a DA. Isso sugere que as pessoas que envelhecem “bem” apresentam mecanismos *anti-inflammaging* e fatores que contraponham à resposta imune do *inflammaging*. Então, uma resposta contrária ao processo de *inflammaging* poderia prevenir ou tratar sintomas da DA.²³

Um estudo recente de O’Bryant et al.²⁴ desenvolveu um algoritmo que separa os pacientes com DA dos indivíduos-controle utilizando a avaliação de várias proteínas do soro com um número muito superior de marcadores inflamatórios. Quando idade, sexo, nível educacional e avaliação da Apoe são adicionados, há um aumento da sensibilidade e especificidade do algoritmo. Este trabalho aponta a existência de endofenótipos relacionados a inflamação na DA sugerindo oportunidades de alvos terapêuticos para estas subpopulações de pacientes.

Marcadores gerais

A glicoproteína Dickkopf *homolog* 3 (Dkk-3) foi encontrada em altas concentrações no LCR de pacientes com DA, comparado com indivíduos com MCI e controle.²⁵ A hemo-xigenase 1 é outra proteína encontrada alterada, superexpressa, correlacionada com as concentrações de colesterol em tecido cerebral de pacientes com DA e MCI.²⁶ Uma correlação negativa fraca foi encontrada entre altas concentrações de colesterol total e

menores notas no Meem. No plasma e nas células mononucleares de sangue periférico, maiores concentrações de lipídeos neutros e proteína ACAT-1 (modula a formação de A-beta) foram encontradas em pacientes com DA e parentes de primeiro grau com alto risco de desenvolver DA.²⁷

Uma variedade de marcadores no plasma tem sido avaliada por meio de estudos de proteômica. Alguns desses marcadores incluem a proteína Tau, alfa-1-antitripsina, galectina-7, apolipoproteínas e outras, que são reguladas de forma alterada na DA.^{28,29}

Marcadores genéticos

O único gene bem conhecido relacionado com a DA é o alelo APO ϵ 4. Carreadores deste alelo parecem ter uma menor concentração média de A-beta₄₂ no líquido do que não carreadores em grupos-controle.¹¹ Na forma usual da doença, cujo início se dá após os sessenta anos, a importância dos fatores genéticos é menor e está relacionada ao gene codificador da apolipoproteína E, localizada no cromossomo 19.⁵ Esse gene é composto por três alelos comuns (ϵ 2, ϵ 3 e ϵ 4). A presença do alelo ϵ 4 do gene da ApoE aumenta o risco das formas tardias ou esporádicas da DA, de modo dose-dependente. A presença de um alelo ϵ 4 aumenta o risco em 3 a 4 vezes, enquanto o genótipo ϵ 4/ ϵ 4 está associado a um risco quinze vezes maior. Estima-se que 50% dos pacientes portadores da doença de Alzheimer não apresentam este genótipo. Além disso, cerca de 14% das pessoas apresentam o alelo ϵ 4 e, provavelmente, mais de 50% poderá envelhecer sem a doença.⁵

Outros polimorfismos associados com o risco de DA têm sido reportados recentemente, como o gene para a interleucina 33 (IL-33). Polimorfismos deste gene estão associados com menor angiopatia amiloide ce-

rebral ou menor risco para DA em não carregadores do alelo $\epsilon 4$.^{21,30}

Outros genes relacionados com o desenvolvimento da DA são os que codificam a presenilina-1 (PS-1), presenilina-2 (PS-2) e a proteína precursora amiloide (*amyloid precursor protein* – APP). Mutações dominantes destes genes estão presentes na maioria dos casos de DA familiar de início precoce, mas correspondem a menos de 1% de todos os casos da DA.³¹

Redes neurais

He et al.³¹ revisaram várias pesquisas baseadas nas evidências de que conectividade neuronal entre áreas cerebrais na DA dão origem à “noção da DA como uma síndrome de desconexão”. Essa abordagem utiliza ferramentas de imagem, neurofisiologia, simulação computacional e teoria de exposição gráfica para criar modelos de descrição de redes neurais, incluindo dados de eletroencefalograma (EEG), magnetoencefalografia (MEG), IRM funcional (IRMf), como os expostos previamente. O modelo de redes *small-world* (SW) é um método para descrever sistemas cerebrais complexos, de forma funcional e estrutural. Na DA, foram encontrados padrões anormais com perda de caracteres das redes SW, usados para explicar as alterações cognitivas funcionais.³¹ É necessária a avaliação da existência ou não de alterações em pacientes antes e após o desenvolvimento da DA, com a possibilidade de reconhecer um possível marcador ou uma predisposição.

DISCUSSÃO

Apesar do enorme potencial para uso de biomarcadores na prática clínica, isso ainda não é uma realidade. Até o presente momento, é óbvio, pelas evidências apresentadas,

que ainda não dispomos de um biomarcador ideal. Este deve ter elevada sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de DA, estar presente nos indivíduos nas fases pré-clínicas, ser detectado por métodos não invasivos, além de apresentar elevada reprodutibilidade e baixo custo.

Os marcadores revisados têm sensibilidade e especificidade insuficientemente altas para a eficiência clínica adequada de forma isolada.^{7,19} Contudo, acreditamos que os estudos nessa área devem continuar. O uso associado de marcadores poderá se mostrar uma ferramenta útil em situações específicas, como identificar pacientes com declínio cognitivo leve amnésico com elevado risco para conversão para DA, ou corroborar no diagnóstico diferencial entre as síndromes demenciais (Alzheimer e demência frontotemporal).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A busca por novos biomarcadores consiste de um estudo para maior compreensão da fisiopatologia da doença de Alzheimer. A identificação de biomarcadores, mesmo que não venha ter utilidade na prática clínica, pode abrir caminhos para novas abordagens terapêuticas. Isso é fundamental devido à incapacidade de modificar de forma eficiente a evolução da DA, pois atualmente só se consegue retardar a velocidade da progressão da doença.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), à Fundação de Amparo à Pesquisa do estado de Minas Gerais (Fapemig) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes).

REFERÊNCIAS

1. Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol.* 2003;60(8):1119-22.
2. Herrera E Jr, Caramelli P, Silveira AS, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2002;16(2):103-8.
3. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2010;362(4):329-44.
4. Kaye R, Head E, Thompson JL, McIntire TM, Milton SC, Cotman CW et al. Common structure of soluble amyloid oligomers implies common mechanism of pathogenesis. *Science.* 2003;300(5618):486-9.
5. Moraes EN. Incapacidade cognitiva: abordagem diagnóstica e terapêutica das demências no idoso. 2.ed. Belo Horizonte: Folium; 2010.
6. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007;6(8):734-46.
7. Fiala M, Veerhuis R. Biomarkers of inflammation and amyloid-beta phagocytosis in patients at risk of Alzheimer disease. *Exp Gerontol.* 2010;45(1):57-63.
8. Fiala M, Cribbs DH, Rosenthal M, Bernard G. Phagocytosis of amyloid-beta and inflammation: two faces of innate immunity in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2007;11(4):457-63.
9. Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, Lee SY, Dence CS, Shah AR et al. Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann Neurol.* 2006;59(3):512-9.
10. Fagan AM, Roe CM, Xiong C, Mintun MA, Morris JC, Holtzman DM. Cerebrospinal fluid tau/beta-amyloid(42) ratio as a prediction of cognitive decline in nondemented older adults. *Arch Neurol.* 2007;64(3):343-9.
11. Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, Andreasen N, Parnetti L, Jonsson M et al. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA.* 2009;302(4):385-93.
12. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR Jr, Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2010;6(2):67-77.
13. Desikan RS, Cabral HJ, Hess CP, Dillon WP, Glastonbury CM, Weiner MW et al. Automated MRI measures identify individuals with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain.* 2009;132(8):2048-57.
14. Petrie EC, Cross DJ, Galasko D, Schellenberg GD, Raskind MA, Peskind ER et al. Preclinical evidence of Alzheimer changes: convergent cerebrospinal fluid biomarker and fluorodeoxyglucose positron emission tomography findings. *Arch Neurol.* 2009;66(5):632-7.
15. Reiman EM, Chen K, Alexander GE, Caselli RJ, Bandy D, Osborne D et al. Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(1):284-9.
16. Knott V, Mohr E, Mahoney C, Ilivitsky V. Electroencephalographic coherence in Alzheimer's disease: comparisons with a control group and population norms. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2000;13(1):1-8.
17. Holmes C, Cunningham C, Zotova E, Woolford J, Dean C, Kerr S et al. Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. *Neurology.* 2009;73(10):768-74.
18. Liu YJ, Guo DW, Tian L, Shang DS, Zhao WD, Li B et al. Peripheral T cells derived from Alzheimer's disease patients overexpress CXCR2 contributing to its transendothelial migration, which is microglial TNF-alpha-dependent. *Neurobiol Aging.* 2010;31(2):175-88.
19. Man SM, Ma YR, Shang DS, Zhao WD, Li B, Guo DW et al. Peripheral T cells overexpress MIP-1alpha to enhance its transendothelial migration in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2007;28(4):485-96.
20. Li M, Shang DS, Zhao WD, Tian L, Li B, Fang WG et al. Amyloid beta interaction with receptor for advanced glycation end products up-regulates brain endothelial CCR5 expression and promotes T cells crossing the blood-brain barrier. *J Immunol.* 2009;182(9):5778-88.
21. Chapuis J, Hot D, Hansmannel F, Kerdraon O, Ferreira S, Hubans C et al. Transcriptomic and genetic studies identify IL-33 as a candidate gene for Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry.* 2009;14(11):1004-16.

22. Giunta B, Fernandez F, Nikolic WV, Obregon D, Rrapo E, Town T et al. Inflammaging as a prodrome to Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2008;5:51.
23. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E et al. Inflammaging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;908:244-54.
24. O'Bryant SE, Xiao G, Barber R, Reisch J, Doody R, Fairchild T et al. A serum protein-based algorithm for the detection of Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2010;67(9):1077-81.
25. Zenzmaier C, Marksteiner J, Kiefer A, Berger P, Humpel C. Dkk-3 is elevated in CSF and plasma of Alzheimer's disease patients. *J Neurochem*. 2009;110(2):653-61.
26. Hascalovici JR, Vaya J, Khatib S, Holcroft CA, Zukor H, Song W et al. Brain sterol dysregulation in sporadic AD and MCI: relationship to heme oxygenase-1. *J Neurochem*. 2009;110(4):1241-53.
27. Pani A, Mandas A, Diaz G, Abete C, Cocco PL, Angius F et al. Accumulation of neutral lipids in peripheral blood mononuclear cells as a distinctive trait of Alzheimer patients and asymptomatic subjects at risk of disease. *BMC Med*. 2009;7:66.
28. Kovacech B, Zilka N, Novak M. New age of neuroproteomics in Alzheimer's disease research. *Cell Mol Neurobiol*. 2009;29(6-7):799-805.
29. Song F, Poljak A, Smythe GA, Sachdev P. Plasma biomarkers for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain Res Rev*. 2009;61(2):69-80.
30. Lambert JC, Amouyel P. Genetic heterogeneity of Alzheimer's disease: complexity and advances. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32(1):S62-70.
31. He Y, Chen Z, Gong G, Evans A. Neuronal networks in Alzheimer's disease. *Neuroscientist*. 2009;15(4):333-50.