

A deposição de peptídeo beta-amiloide e as alterações vasculares presentes na doença de Alzheimer

The deposition of amyloid-beta peptide and the vascular lesions in Alzheimer's disease

Gabriel de Deus Vieira¹, Thaianne da Cunha Alves¹, Alessandra Yukari Yamagishi¹, Natália Nogueira Vieira¹, Carolina Bioni Garcia Teles²

1. Faculdade São Lucas (FSL), Porto Velho, RO, Brasil. 2. Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Porto Velho, RO, Brasil.

Resumo

Introdução: A doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa, provavelmente causada pelo acúmulo de peptídeo beta-amiloide no encéfalo. **Objetivo:** O estudo atual visa buscar na literatura uma revisão sobre o acúmulo de peptídeo beta-amiloide no parênquima cerebral, como sendo uma das prováveis causas do desenvolvimento da doença de Alzheimer. **Métodos:** Os artigos científicos pesquisados para a realização deste artigo de revisão foram encontrados em vários bancos de dados on-line, e utilizaram os seguintes descritores em português e inglês: Doença de Alzheimer, Peptídeo Beta-amiloide e Endotélio Vascular. **Resultados:** Apesar de existirem vários estudos sobre o assunto, os mecanismos de formação e degradação do peptídeo beta-amiloide e o fator causador da doença ainda não são completamente conhecidos, necessitando, assim, de mais estudos e maiores investimentos na área de pesquisa, para que, no futuro, seja possível a prevenção e até mesmo a cura da doença de Alzheimer.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Peptídeo Beta-amiloide. Endotélio Vascular.

Abstract

Background: Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease probably caused by the accumulation of amyloid-beta peptide in the brain. **Objective:** The current study aims at searching for a review in literature on the accumulation of amyloid-beta peptide in the brain parenchyma, as one of the likely causes of the emergence of Alzheimer's disease. **Methods:** The papers surveyed to carry out this review article were found at various on-line databases using the following key words in Portuguese and English: Alzheimer's disease, Amyloid-Beta Peptide and Vascular Endothelium. **Results:** Although several studies have been conducted on this subject, the mechanisms of formation and degradation of amyloid-beta peptide and the causative factor of the disease are not yet fully known, thus requiring further studies and greater investments in research, so that in a near future we can figure out how to prevent and even cure Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's disease. Amyloid-beta peptide. Vascular Endothelium.

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa, progressiva e fatal, sendo a forma mais comum de demência associada com a idade avançada^{1,2,3,4}. Estima-se que 5% a 10% dos idosos de 65 a 74 anos e 25% a 50% dos idosos de 85 anos são afetados⁵. A DA afeta uma porcentagem cada vez maior da população mundial. Atualmente, 26 milhões de pessoas têm a doença, sendo que este número tende a aumentar a cada ano⁶.

Os sinais presentes em pacientes com DA, incluem perda cognitiva progressiva, que afeta principalmente a memória, com alterações comportamentais que interferem na função social e ocupacional do paciente^{7,3}.

As características histopatológicas da doença são: o acúmulo de peptídeo beta-amiloide (β A) no encéfalo e os emaranhados neurofibrilares^{8,7}, além de perda de neurônios e sinapses em determinadas áreas do encéfalo. Os emaranhados

neurofibrilares são agregados intraneuronais de formas hiperfosforiladas associadas à proteína tau^{9,5}.

Fisiologicamente, o β A no sistema nervoso central se encontra em níveis baixos¹⁰. Contudo, o acúmulo de β A no encéfalo com envelhecimento normal e no encéfalo de pacientes com DA, pode estar relacionado com um defeito de depuração de β A, ou seja, uma remoção inapropriada por absorção celular ou transporte pela barreira hematoencefálica (BHE), ou o aumento da produção do peptídeo¹⁰. Seu acúmulo pode gerar uma neuroinflamação, reduzindo a permeabilidade da BHE que, por sua vez pode prejudicar o transporte normal de nutrientes, vitaminas e eletrólitos, que são essenciais para o funcionamento adequado do encéfalo⁹. A BHE tem uma função essencial na proteção do encéfalo como o controle de entrada de substâncias nocivas; assim, uma deficiência da BHE implica o aparecimento de distúrbios neurológicos, como a

Correspondência: Gabriel de Deus Vieira, Rua Alexandre Guimarães, 1927, Bairro Areal, 76804-373, Porto Velho, Rondônia - Brasil. Telefone: (69) 3211-8061. E-mail: gabrielvieira.mg@hotmail.com.

Conflito de interesse: Não há conflito de interesse por parte de qualquer um dos autores.
Recebido em: 3 Ago 2014; Revisado em: 28 Out 2014; Aceito em: 12 Nov 2014.

lesão de isquemia-reperfusão e a DA¹¹.

Nesse contexto, o presente estudo tem como objeto buscar na literatura uma revisão sobre o acúmulo de βA no parênquima cerebral, sendo uma das prováveis causas do surgimento da DA. o Centro de Saúde Sexual de Jequié Bahia.

METODOLOGIA

Os artigos científicos pesquisados para a realização deste artigo de revisão foram encontrados nos bancos de dados on-line citados a seguir: MEDLINE (EUA National Library of Medicine); PUBMED (National Library of Medicine); SciELO (Scientific Electronic Library On-line); LILACS (Literatura Latinoamericana em Ciências da Saúde) e CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior).

Os termos utilizados foram selecionados segundo os Descritores em Ciências da Saúde - DeCS da Biblioteca Virtual em Saúde - BVS. Foram utilizados os seguintes termos em português: Doença de Alzheimer, Peptídeo Beta-amiloide, Endotélio Vascular e os seguintes termos em inglês: Alzheimer's disease; Amyloid-beta-peptide; Vascular Endothelium.

Como critério de seleção, analisaram-se as informações presentes nos resumos e nas discussões dos artigos dos bancos de dados citados anteriormente, alcançando-se o número total de 50 artigos científicos. O período de abrangência pesquisado foi aquele disponibilizado pelo próprio banco de dados.

ALTERAÇÕES VASCULARES NA DA

A comunicação dinâmica entre as células da unidade neurovascular é necessária para o funcionamento normal do encéfalo. A unidade neurovascular consiste em todos os principais componentes celulares do encéfalo, incluindo os neurônios, astrócitos, endotélio cerebral, células musculares lisas, microglia e macrófagos perivascularares. Um encéfalo saudável depende de todas as células da unidade neurovascular para o correto funcionamento e a comunicação umas com as outras por meio das sinapses neuronais para manter normais as funções cognitivas, o que não ocorre em indivíduos com DA^{9,12}.

Vários fatores indicam que alterações vasculares desempenham um papel importante no início da DA, como dados de imagens clínicas, epidemiológicas e estudos de farmacoterapia¹³. Além disso, estudos têm mostrado que doenças cerebrovasculares e a DA possuem fatores de risco semelhantes¹³. Esses fatores de riscos são: envelhecimento, hipertensão, diabetes, altas taxas de colesterol e triglicérides, sendo que estes podem ser caracterizados por patologia vascular atribuída a condições como angiopatia amiloide cerebral e a subsequente disfunção da BHE¹⁴.

Ressonâncias magnéticas arteriais demonstram hipoperfusão cerebral em pacientes com DA¹⁵. Outros estudos também sugerem que a redução do fluxo sanguíneo cerebral está

presente nos primeiros estágios da DA, sendo que a redução mais significativa do metabolismo ou do fluxo sanguíneo está presente no córtex temporoparietal, córtex cingulado posterior e no frontal em menor grau.⁹ Deve-se ter em mente que o fluxo sanguíneo é conhecido por variar de acordo com a demandas metabólicas locais, e as reduções no fluxo sanguíneo cerebral estão associadas com a diminuição da síntese de proteína cerebral, alterações no pH intracelular, acumulação de substâncias tóxicas, subprodutos no fluido intersticial do encéfalo e eventualmente, a incapacidade dos neurônios em realizar o potencial de ação¹².

Defeitos anatômicos vasculares observados na DA, apoiam ainda mais a importância da doença vascular na patogênese da DA tais como a atrofia e as irregularidades das arteríolas e capilares, perda do endotélio, aumento de colágeno IV, ruptura da membrana basal, redução da densidade microvascular total e ocasional edemaciamento dos pés de astrócitos^{16,17}.

A angiopatia amiloide cerebral, que são os depósitos de βA na camada de células musculares lisas vasculares em pequenas artérias cerebrais, é característica de uma grande patologia na neurovasculatura presente em indivíduos com DA.⁸ A angiopatia amiloide cerebral também está associada com perda local, anormalidades sinápticas e micro hemorragias. Isto promove alterações na função neural e sináptica, destruição da parede dos vasos, necrose fibrinoide e microaneurismas¹⁸.

Embora existam muitos estudos sobre as alterações vasculares, é importante dizer que mudanças estruturais aos resultados cognitivos têm comprovação difícil, principalmente em cérebros envelhecidos. Além disso, as lesões vasculares são comuns em indivíduos dementes e não dementes, sendo que o primeiro grupo apresenta com maior frequência lesões múltiplas no encéfalo¹⁹.

O ACÚMULO DE βA NO PARÊNQUIMA CEREBRAL

O acúmulo de βA no parênquima cerebral é considerado como a causa da doença de Alzheimer^{20,21}. O βA em sua forma insolúvel²², se acumula nos neurônios e nas paredes de pequenas artérias, causando assim a morte neuronal^{23,24}. O acúmulo de βA , além de ser anti-angiogênico²⁵, também altera a função sináptica dos neurônios⁸ e altera a sua capacidade de destruir as membranas lipídicas de oligodendrócitos e de mielina²⁶, pois a sequência 25-35 presente no peptídeo é a responsável pelo aparecimento desses efeitos tóxicos²⁷. As placas senis, que são um acúmulo de βA nas paredes de vasos sanguíneos²⁸, acabam contraindo as artérias, diminuindo assim a vasodilatação das mesmas²⁹.

As placas senis geram grande ativação de microglia e astrócitos, que liberam grande quantidade de mediadores inflamatórios como citocinas, radicais livres e óxido nítrico, contribuindo para o aumento da inflamação e da disfunção neuronal³⁰.

A diminuição da depuração de βA pela barreira hematoencefálica (BHE) e por células neurovasculares ou o aumento da produção

de β A, são fatores que contribuem para a angiopatia amiloide cerebral, que pode destruir a integridade dos vasos cerebrais². Segundo Yang et al², a angiopatia amiloide cerebral ocorre em 98% dos pacientes com DA, tendo aproximadamente 75% dos casos considerados como graves.

Pascale et al³. comenta que, para ocorrer a depuração são necessárias proteínas transportadoras específicas, que funcionam como receptores, as quais são responsáveis pelo influxo e efluxo por meio da BHE. Os principais receptores são: RAGE (receptor de produtos finais da glicosilação avançada) que é responsável pelo influxo de β A, e está localizado no lado luminal do endotélio e o LRP (proteína receptora de lipoproteína), que é responsável pelo efluxo de β A, sendo membro da lipoproteína de baixa densidade e está localizado na membrana da célula endotelial abluminal⁵. Assim, o LRP é o principal receptor da superfície celular responsável pela depuração de β A do encéfalo³¹.

Quadro 1. Trabalhos que demonstram a relação entre a deposição de β A e a doença de Alzheimer.

Autores e ano	Tipo de estudo	Principais resultados
Pascale CL, Miller MC, Chiu C, Boyl M, Caralopou LN, Gonzalez LA et al. 2011 ³ .	Experimental	No envelhecimento, ocorrem alterações de transportadores de β A (β A42) presentes no plexo coroide, agravando a eliminação de β A em indivíduos com DA.
Zaghi J, Goldenson B, Inayathullah M, Lossinsky AS, Masoumi A, Avagyan M et al. 2009 ²⁴ .	Experimental	Nos pacientes com DA, os macrófagos transportam β A dos neurônios para os vasos, sendo que a apoptose contribui para a angiopatia amiloide cerebral.
Pahnke J, Walker LC, Scheffler K, Krohn M 2009 ³² .	Experimental	A degradação e a eliminação de depósitos de β A, está relacionada à ativação da função excretora da BHE.
Thal DR, Griyn WST, Vos RA, Ghebremedhin E 2008 ¹⁸ .	Revisão	Os depósitos de β A em capilares cerebrais, geram alterações do fluxo sanguíneo cerebral, que contribuem para o agravamento da angiopatia amiloide cerebral.
Roth AD, Ramírez A, Alarcón R, Bernhardt RV 2005 ²⁶ .	Experimental	Danos em oligodendrócitos, podem potencializar a lesão celular em pacientes com em indivíduos com DA, agravando ainda mais o quadro demencial.
Kalaria RN, Harshbarger-Kelly M, Cohen DL, Premkumar DRD 1996 ³³ .	Experimental	O processo inflamatório nos depósitos de β A, ocorre devido à secreção e regulação de citocinas inflamatórias que são estimulados pelo próprio β A.

APOE E A DEGRADAÇÃO DE β A

Existe um fator importante para o desenvolvimento da doença que está ligado à presença do alelo apoE4. ApoE é

uma glicoproteína com peso molecular de 34 kDa, que possui muitas funções, como o processamento, montagem e remoção de lipoproteínas plasmáticas, reparo neuronal, crescimento dendrítico e possui propriedades anti-inflamatórias^{34,35}. Além de servir como um ligante para LDLR (receptor lipoproteico de baixa densidade) por meio de sua interação com receptores, a glicoproteína apoE participa do transporte e da distribuição de colesterol e outros lipídios entre as várias células do organismo³². O LDLR regula os níveis de apoE na periferia e no sistema nervoso central, sendo encontrado em astrócitos⁷. A homeostase do colesterol no sistema nervoso central é necessária para a manutenção da estrutura e a integridade funcional das sinapses e das membranas³⁶.

A apoE no sangue é gerada pelo fígado, intestino e macrófagos, enquanto que no encéfalo é gerada por células glias, principalmente por astrócitos, os quais secretam apoE em associação com o colesterol e fosfolípido^{37,7}.

O alelo apoE4 induz o desenvolvimento da DA³³, pois ele aumenta a formação das placas senis³⁶ por meio do aumento da deposição de β A, enquanto que o alelo apoE2 diminui o risco genético para o desenvolvimento da doença³¹.

De acordo com Bell e Zlokovic⁹, 40 a 65% das pessoas que desenvolvem a doença apresentam pelo menos um alelo apoE4, já os indivíduos que apresentam-se como homocigotos para o alelo apoE4 apresentam chances para desenvolver a doença aumentadas em até 90%.

ANGIOGÊNESE NOS VASOS DA BHE

Pequenas lesões isquêmicas são observadas em pacientes com DA^{38,39,40}. Durante a reperfusão, após a isquemia cerebral, nota-se o aparecimento de ilhotas de células endoteliais necróticas em capilares e em células que foram preenchidas com um marcador indicando dano total de vasos da BHE⁴¹. As alterações na permeabilidade da BHE acabam gerando lesões de isquemia-reperfusão no encéfalo. Uma das evidências iniciais de ruptura da BHE em pacientes com DA, é o aumento do nível de proteínas do líquido cefalorraquidiano⁴², também podendo ser constatado através de agregados de IgG e das proteínas do complemento próximo das placas senis, até mesmo com mudanças sutis na permeabilidade da BHE⁴³. Johnson et al¹⁵, em estudo radiológico relata a hipoperfusão em determinadas regiões no encéfalo em pacientes com DA, rompendo assim a BHE.

Os microvasos necróticos caracterizam vazamento difuso de moléculas patológicas. Provavelmente, este fenômeno é devido ao endotélio senescente, que é uma característica comum de envelhecimento vascular e provavelmente aceleram os episódios isquêmicos e de hipoperfusão⁸. A vasculatura encefálica é continuamente modificada de acordo com o envelhecimento e com diferentes doenças cerebrais, como o acidente vascular cerebral isquêmico⁴⁰. É possível que a senescência do sistema da microcirculação, após a isquemia com uma angiogênese insuficiente de células endoteliais, possa afetar a função da

BHE. Assim, as células neuronais são primeiramente afetadas por episódios de reperfusão-isquêmica crônica, ocasionando uma disfunção da BHE por episódios isquêmicos¹¹. Outros elementos como a endostatina, fator 4 plaquetário e TNF- α são exemplos de substâncias anti-angiogênicas²⁵.

Em algumas regiões do sistema nervoso central, células endoteliais de capilares cerebrais podem fornecer células precursoras de neurônios. De acordo com Carmeliet⁴⁰, alguns processos moleculares que regulam a angiogênese também podem influenciar a neurogênese no desenvolvimento do encéfalo.

A disfunção da BHE, o insuficiente reparo e a reconstrução da BHE, a regressão vascular, a angiogênese insuficiente e anormal podem representar um novo mecanismo patogênico envolvido na maturação da doença neurodegenerativa e no desenvolvimento de placas senis que são secundárias à morte neuronal isquêmica^{16,44}.

Os mediadores inflamatórios aumentam a produção de fator de crescimento endotelial vascular, um eficiente fator angiogênico, juntamente com o fator de crescimento de fibroblastos, estimulando, assim, a formação de novos vasos sanguíneos⁴⁵.

A vasoconstrição, a degeneração microvascular e a angiopatia devido à toxicidade de células endoteliais pelo acúmulo de β A acabam levando à formação de novos vasos sanguíneos.^{40,46} Paul et al.⁴⁷ acreditam que a deposição de fibrina no tecido cerebral acelera o dano vascular e a inflamação presentes na DA e também causa danos na BHE.

A RELAÇÃO ENTRE DEMÊNCIA E INFARTO

Vermeer et al.⁴⁸ relatam que o acúmulo de doenças vasculares tem um papel importante no desenvolvimento da demência, como aterosclerose de artérias carótidas e do polígono de Willis.⁴⁶ O processo de infiltração de β A na camada adventícia e média dos vasos sanguíneos cerebrais, também pode levar ao desenvolvimento de infartos cerebrais e, conseqüentemente, à demência⁴⁹.

Embora o aparecimento de macroinfartos possa representar a principal causa de demência vascular, principalmente em locais como o hipocampo e o neocórtex de associação, pouco se sabe sobre as contribuições da patologia microvascular no declínio cognitivo que leva à DA. De fato, as lesões microvasculares apresentam um amplo espectro patológico, pois suas causas são altamente heterogêneas e podem ocorrer em diferentes padrões de sintomas clínicos⁵.

Além disso, outras lesões patológicas que podem ser encontradas em pacientes com DA, como o acúmulo de β A e os emaranhados neurofibrilares, podem apresentar conseqüências clinicamente relevantes, além da patologia microvascular em si. Assim, muitos estudos têm tentado esclarecer como vários macroinfartos podem contribuir para a

patogênese da demência. Estudos recentes descobriram que a doença cerebrovascular pode agravar o quadro clínico da DA, e que pacientes com infarto lacunar múltiplo possuem uma maior deficiência na cognição e maior prevalência de demência em comparação com aqueles pacientes que não apresentaram infarto¹³.

Vemeer et al.⁴⁸, através de ressonância magnética cerebral e testes neuropsicológicos feitos em 1.015 pacientes entre 60 a 90 anos de idade relataram que indivíduos que apresentaram infartos silenciosos no encéfalo tiveram um risco maior de desenvolver demência do que aqueles que não apresentavam qualquer lesão. Kovari et al.⁴⁹, usaram espécimes de encéfalo humano post-mortem de pacientes na faixa etária entre 63 e 100 anos e observaram vários microinfartos, associados à extensão da patologia cerebral microvascular e à função cognitiva.

Embora a DA possa ser diagnosticada com certo grau de exatidão, a distinção entre a DA isolada, a demência vascular e a demência mista que se definem em uma condição em que ambas as patologias coexistem no mesmo paciente, ou seja, uma comorbidade de demência vascular e demência mista, permanece um tema controverso, tendo um diagnóstico difícil⁵⁰.

Um obstáculo nesta área de pesquisa é a falta de consenso clínico sobre a relação entre lesões vasculares e demência na DA. Para isso, várias pesquisas buscam esclarecer a interação entre as lesões neuropatológicas de demência vascular e DA, e estabelecer se há uma via comum entre estes dois mecanismos patogênicos⁵¹.

LESÕES ISQUÊMICAS NA BHE

Durante a lesão isquêmica, ocorre uma série de eventos que levam à abertura das junções oclusivas, aumentando a permeabilidade da BHE para componentes celulares e não celulares, ocasionando uma via difusa através da parede dos vasos necróticos¹¹. Na interrupção isquêmica da BHE, duas características patológicas merecem consideração: uma diz respeito à fuga de várias moléculas através da parede microvascular, e a segunda, que é importante, pelo potencial de efeitos agudos e crônicos de diferentes substâncias extravasadas no desenvolvimento de patologias neurodegenerativas irreversíveis no encéfalo, como as células nos tecidos periféricos que produzem β A continuamente³².

A capacidade de algumas substâncias atravessarem a BHE pode levar a efeitos tóxicos localizados em populações neuronais específicas, incluindo o aumento na produção de β A circulante, o qual se direciona para a microvasculatura cerebral e para o parênquima cerebral, podendo contribuir para a amiloidose cerebral durante uma lesão de isquemia-reperfusão em indivíduos com DA, sendo as células neuronais os principais alvos⁵².

As alterações isquêmicas ocasionam uma ruptura da BHE levando a um vazamento de β A no parênquima cerebral

culminando na formação das placas senis, que desencadeiam a doença. Segundo Pluta¹¹, a DA começaria a se desenvolver quando pelo menos dois eventos acontecessem: a isquemia cerebral e a abertura isquêmica da BHE. Assim, a isquemia cerebral é responsável pela morte neuronal no hipocampo, enquanto que a insuficiência da BHE desencadeia a patologia devido à insuficiente depuração de β A.

CONCLUSÃO

A deposição de β A nas paredes de vasos sanguíneos cerebrais é uma das possíveis causas da DA, gerando alterações vasculares

e inflamatórias que propiciam a formação de placas senis, contribuindo para o surgimento da doença.

Apesar de existirem vários estudos sobre o assunto, os mecanismos de formação e degradação dos β A e o fator causador da doença DA ainda não são completamente conhecidos, necessitando, portanto, de mais estudos e maiores investimentos na área de pesquisa, para que, no futuro, se possa descobrir como prevenir e até mesmo curar a DA. Assim, pode-se sugerir que a DA tenha fator causal multifatorial, com diferenças de importância em sua gênese entre os fatores já identificados pela literatura.

REFERÊNCIAS

1. Pauwels K, Willians TL, Morris KL, Jonckheere W, Vandersteen A, Kelly G et al. The structural basis for increased toxicity of pathological L A β 42:A β 40 ratios in Alzheimer's disease. *J Biol Chem*. 2012 feb 17; 287(8):5650-5660.
2. Yang J, Ji Y, Mehta P, Bates KA, Sun Y, Wisniewski T. Blocking the Apolipoprotein E/Amyloid- β Interaction Reduces Fibrillar Vascular Amyloid Deposition and Cerebral Microhemorrhages in TgSwDI Mice. *J Alzheimer's Dis*. 2011;24:269–285. doi: 10.3233/JAD-2011-101401. PMID: 21239853
3. Pascale CL, Miller MC, Chiu C, Boylan M, Caralopoulos IN, Gonzalez L, et al. Amyloid-beta transporter expression at the blood-CSF barrier is age-dependent. *Fluids Barriers CNS*. 2011 Jul 8; 8:21. doi: 10.1186/2045-8118-8-21. PMID: 21740544.
4. Yu X, Zheng J. Polymorphic Structures of Alzheimer's b-Amyloid Globulomers. *PLoS ONE*. 2011;6(6):1-15.
5. Dickstein DL, Walsh J, Brautigam H, Stockton SD, Gandy S, Hof PR. Role of vascular risk factors and vascular dysfunction in Alzheimer's disease. *Mt Sinai J Med*. 2010 jan-feb; 77(1):82–102. doi: 10.1002/msj.20155. PMID: 20101718.
6. Gotz J, Eckert A, Matamalas M, Ittner MLA, Liu X. Modes of Ab toxicity in Alzheimer's disease. *Cell Mol Life Sci*. 2011 Oct; 68(20):3359–3375. doi: 10.1007/S00018-011-0750-2
7. Katsouri L, Georgopoulos S. Lack of LDL Receptor Enhances Amyloid Deposition and Decreases Glial Response in an Alzheimer's Disease Mouse Model. *PLoS One*. 2011; 6(7): e21880. doi: 10.1371/journal.pone.0021880. PMID: 21755005.
8. Strooper B, Dotti CG. Alzheimer's dementia by circulation disorders: when trees hide the forest. *Nat Cell Biol*. 2009 Feb; 11(2):114-6. doi: 10.1038/ncb0209-114. PMID: 19188916.
9. Bell RD, Zlokovic BV. Neurovascular mechanisms and blood-brain barrier disorder in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2009 July; 118(1):103–13. doi: 10.1007/s00401-009-0522-3. PMID: 193119544.
10. Bell RD, Sagare AP, Friedman AE, Bedi GS, Holtzman DM, Deane R et al. Transport pathways for clearance of human Alzheimer's amyloid β -peptide and apolipoproteins E and J in the mouse central nervous system. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2007 May; 27(5):909–18. PMID: 17077814.
11. Pluta R. Is the ischemic blood-brain barrier insufficiency responsible for full-blown Alzheimer's disease? *Neurol Res*. 2006 Sep; 28(6):266-71. PMID: 16945220.
12. Bomboi G, Castello L, Cosentino F, Giubilei F, Orzi F, Volpe M. Alzheimer's disease and endothelial dysfunction. *Neurol Sci*. 2010 Feb; 31(1):1–8. doi: 10.1007/s10072-009-0151-6. PMID: 19838624
13. Jellinger KA, Attems J. Incidence of cerebrovascular lesions in Alzheimer's disease: a postmortem study. *Acta Neuropathol*. 2003;105:14–17. doi: 10.1007/s00401-002-0634-5.
14. Altman R, Rutledge J. The vascular contribution to Alzheimer's disease. *Clin Sci (London)*. 2011 2010 Aug 5; 119(10):407-21. doi: 10.1042/CS20100094. PMID: 20684749.
15. Johnson NA, Jahng GH, Weiner MW, Chui HC, Jagust WJ, Gorno-tempini ML et al. Pattern of cerebral hypoperfusion in Alzheimer disease and mild cognitive impairment measured with arterial spin-labeling MR imaging: initial experience. *Radiology*. 2005 Mar; 234(3):851–859. PubMed PMID: 15734937.
16. Atwood CS. Cerebrovascular requirement for sealant, anti-coagulant and remodeling molecules that allow for maintenance of vascular integrity and blood supply. *Brain Res*. 2003 Sept; 43(1):164-178. PubMed PMID: 14499467.
17. Davis J, Xu F, Dean, R, Romanov G, Previti ML, Ziegler K et al. Early-onset and robust cerebral microvascular accumulation of amyloid beta-protein in transgenic mice expressing low levels of a vasculotropic Dutch/Iowa mutant form of amyloid beta-protein precursor. *J Biol Chem*. 2004 May 7; 279(19):20296–306. PubMed PMID: 14985348.
18. Thal DR, Griffin WST, de Vos RA, Ghebremedhin E. Cerebral amyloid angiopathy and its relationship to Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2008 Jun;115(6):599–609. doi: 10.1007/s00401-008-0366-2. PubMed PMID: 18369648.
19. Giannakopoulos P, Gold G, Kovari E, Von Guten A, Imhof A, et al. Assessing the cognitive impact of Alzheimer disease pathology and vascular burden in the aging brain: the Geneva experience. *Acta Neuropathol*. 2007 Jan;113 (1):1–12. PubMed PMID: 17036244.
20. Singh P, Suman S, Chandna S, Das KP. Possible role of amyloid-beta, adenine nucleotide translocase and cyclophilin-D interaction in mitochondrial dysfunction of Alzheimer's disease. *Bioinformation*. 2009 Aug 4; 3(10):440-445. PubMed PMID: 19759867.
21. Morley JE, Farr SA, Banks WA, Johnson SN, Yamada KA, XU L. A Physiological Role for Amyloid- β Protein: Enhancement of Learning and Memory. *J Alzheimer's Dis*. 2010;19(2):441–9. doi: 10.3233/JAD-2009-1230. PubMed PMID: 19749407.
22. Hawkes CA, Deng DL, Shaw JE, Nitz M, McLaurin J. Small molecule b-amyloid inhibitors that stabilize protofibrillar structures in vitro improve cognition and pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Eur J Neurosci*. 2010 Jan;31:203–13. doi: 10.1111/j.1460-9568.2009.07052.x. PubMed PMID: 19749407.
23. León NM, Oliva MJ. Estrés oxidativo, péptido β -amiloide y enfermedad de Alzheimer. *Gac Med Mex*. 2006 may-jun;142 (3):229-238.

24. Zaghi J, Goldelson B, Inayathullah M, Lossinsky AS, Masoumi A, Avagyan H, et al. Alzheimer disease macrophages shuttle amyloid-beta from neurons to vessels, contributing to amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol.* 2009;117(2):111–124. doi: 10.1007/s00401-008-0481-0. PubMed PMID: 19139910.
25. Paris D, Townsend K, Quadros A, Humphrey J, Sun J, Brem S et al. Inhibition of angiogenesis by Abeta peptides. *Angiogenesis.* 2004; 7(1):75-85. PubMed PMID: 15302999.
26. Roth AD, Ramírez G, Alarcón R, Von Bernhardi R. Oligodendrocytes damage in Alzheimer's disease: Beta amyloid toxicity and inflammation. *Biol Res.* 2005;38(4):381-7. PubMed PMID: 16579521.
27. Carvalho K, França MS, Camarão GC, Ruchon AF. A new brain metalloendopeptidase which degrades the Alzheimer. *Braz J Med Biol Res.* 1997 Oct; 30(10):1153-6. PubMed PMID: 9496430.
28. Bianchi FT, Camera P, Ala U, Imperiale D, Migheli A, Boda E, et al. The Collagen Chaperone HSP47 Is a New Interactor of APP that Affects the Levels of Extracellular Beta-Amyloid Peptides. *PLoS One.* 2011 July 8; 6:1-12. doi: 10.1371/journal.pone.0022370.
29. Menéndez SG, Pérez NP, Rodríguez J. Péptido Beta Amiloide, proteína tau y enfermedad de alzheimer. *Rev Cubana Invest Biomed.* 2002;21(4): 253-61.
30. Heneka MT, O'banion MK, Terwel D, Kummer MP. Neuroinflammatory processes in Alzheimer's disease. *J Neural Transm.* 2010 Aug; 117(8):919–947. doi: 10.1007/s00702-010-0438-2. PubMed PMID: 20632195.
31. Deane R, Sagare A, Hamm K, Parisi M, Lane S, Finn MB, et al. ApoE isoform-specific disruption of amyloid β peptide clearance from mouse brain. *J Clin Invest.* 2008 Dec 1; 118(12):4002–13. doi: 10.1172/JCI36663.
32. Pahnke J, Walker LC, Scheffler K, Krohn M. Alzheimer's disease and blood-brain barrier function - Why have anti- β -amyloid therapies failed to prevent dementia progression?. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009 July; 33(7):1099-108. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.05.006. PubMed PMID: 19481107.
33. Kalaria RN, Harshbarger-Kelly M, Cohen DL, Premkumar DRD. Molecular aspects of inflammatory and immune responses in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1996 sept-out; 17(5):687-93. PubMed PMID: 8892341.
34. Mehta PD, Prittila T. Biological markers of Alzheimer's disease. *Drug Develop Res.* 2002 Aug 30; 56(2):74–84.
35. Miserez AR, Scharnagi H, Muller PY, Mirsaidi R, Stahelin HB, Monsch A et al. Apolipoprotein E3Basel: new insights into a highly conserved protein region. *Eur J Clin Invest.* 2003 Aug; 33(8):677–85. PubMed PMID: 12864777.
36. Lee CY, Tse W, Smith JD, Landreth GE. ApoE Promotes A β Trafficking and Degradation by Modulating Microglial Cholesterol Levels. *J Biol Chem* 2012 Jan 13;287(3):2032-44. doi: 10.1074/jbc.M111.295451. PubMed PMID: 22130662.
37. Abildayeva K, Jansen PJ, Hirsch-Reinshagen V, Bloks VW, Bakker AH, Ramaekers FCS, et al. 24(S)-hydroxycholesterol participates in a liver X receptor-controlled pathway in astrocytes that regulates apolipoprotein E-mediated cholesterol efflux. *J Biol Chem.* 2006 May 5; 281(18):12799-808. PubMed PMID: 16524875.
38. Vaya J, Schipper HM. Oxysterols, cholesterol homeostasis, and Alzheimer disease. *J Neurochem.* 2007 Sept; 102(6):1727-37. PubMed PMID: 17573819.
39. Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci.* 1970 Sept; 11(3): 205-42. PubMed PMID: 5505685.
40. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat med.* 2003Jun; 9(6):653–60. PubMed PMID: 12778163.
41. Pluta R. Pathological opening of the blood–brain barrier to horseradish peroxidase and amyloid precursor protein following ischemia-reperfusion brain injury. *Chemotherapy.* 2005 July; 51(4):223–6. PubMed PMID: 16006769.
42. Banks WA. Immunotherapy and neuroimmunology in Alzheimer's disease: a perspective from the blood–brain barrier. *Immunotherapy.* 2010 Jan; 2(1):1-3. doi: 10.2217/imt.0972. PubMed PMID: 20635884.
43. Chen X, Ghri BI O, Geiger JD. Caffeine protects against disruptions of the blood-brain barrier in animal models of Alzheimer's and Parkinson's disease. *J Alzheimer's Dis.* 2010; 20(Suppl 1):S127-41. doi: 10.3233/JAD-2010-1376. PubMed PMID: 20164568.
44. Ujiie M, Dickstein DL, Carlow DA, Jefferies WA. Blood-Brain Barrier Permeability Precedes Senile Plaque Formation in an Alzheimer Disease Model. *Microcirculation.* 2003 Dec; 10(6):463–70. PubMed PMID: 14745459.
45. Desai BS. Evidence of angiogenic vessels in Alzheimer's disease. *J Neural Transm.* 2009 May;116(5):587–97. doi: 10.1007/s00702-0090226-9. PubMed PMID: 19370387.
46. Vieira GD, Sousa CM. Aspectos celulares e fisiológicos da Barreira Hematoencefálica e a sua relação com as doenças neurodegenerativas. *J Health Biol Sci.* 2013 Out-Dez;1(4):166-170. doi: 10.12662/2317-3076jhbs.v1i4.38.p.166.2013.
47. Paul J, Strickland S, Melchor JP. Fibrin deposition accelerates neurovascular damage and neuroinflammation in mouse models of Alzheimer's disease. *J Exp Med.* 2007 Aug 6; 204(8):1999-2008. PubMed PMID: 17664291.
48. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MN. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med.* 2003 mar; 348(13):1215–22. PubMed PMID: 12660385.
49. Kovari E, Gold G, Herrmann FR, Canuto A, Hof PR, Bouras C, et al. Lewy body densities in the entorhinal and anterior cingulate cortex predict cognitive deficits in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 2003 July;106(1):83–8. PubMed PMID: 12687392.
50. Zekry D, Hauw JJ, Gold G. Mixed dementia. Epidemiology, diagnosis, and treatment. *J Am Geriatr Soc.* 2002 Aug; 50(8):1431–8. PubMed PMID: 12165002.
51. Suemoto CK, Ferretti RE, Grinberg LT, Oliveira KC, Farfel JM, Leite REP et al. Association between cardiovascular disease and dementia: a clinicopathological study. *Dement Neuropsychol.* 2009 dec; 3(4):308-314.
52. Gold G, Kovari E, Herrmann FR, Canuto A, Holf PR, Michel JP et al.. Cognitive Consequences of Thalamic, Basal Ganglia, and Deep White Matter Lacunes in Brain Aging and Dementia. *Stroke.* 2005 Jun; 36(6):1184-8. PubMed PMID: 15891000.

Como citar este artigo/How to cite this article:

Vieira GD, Alves TC, Yamagishi AY, Vieira NN, Teles BG. A deposição de peptídeo beta-amiloide e as alterações vasculares presentes na doença de Alzheimer. *J Health Biol Sci.* 2014 Out-Dez; 2(4):218-223.