

# 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 Vieira<sup>1</sup>, Thaianne da Cunha Alves<sup>1</sup>, Alessandra Yukari Yamagishi<sup>1</sup>, Natália Nogueira Vieira<sup>1</sup>, Carolina Bioni Garcia Teles<sup>2</sup>

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<sup>1,2,3,4</sup>. Estima-se que 5% a 10% dos idosos de 65 a 74 anos e 25% a 50% dos idosos de 85 anos são afetados<sup>5</sup>. 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 ano<sup>6</sup>.

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<sup>7,3</sup>.

As características histopatológicas da doença são: o acúmulo de peptídeo beta-amiloide ( $\beta$ A) no encéfalo e os emaranhados neurofibrilares<sup>8,7</sup>, 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<sup>9,5</sup>.

Fisiologicamente, o  $\beta$ A no sistema nervoso central se encontra em níveis baixos<sup>10</sup>. Contudo, o acúmulo de  $\beta$ A no encéfalo com envelhecimento normal e no encéfalo de pacientes com DA, pode estar relacionado com um defeito de depuração de  $\beta$ A, ou seja, uma remoção inapropriada por absorção celular ou transporte pela barreira hematoencefálica (BHE), ou o aumento da produção do peptídeo<sup>10</sup>. 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 encéfalo<sup>9</sup>. 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 DA<sup>11</sup>.

Nesse contexto, o presente estudo tem como objeto buscar na literatura uma revisão sobre o acúmulo de  $\beta A$  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 perivasculares. 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<sup>9,12</sup>.

Vários fatores indicam que alterações vasculares desempenham um papel importante no início da DA, como dados de imagens clínicas, epidemiológicas e estudos de farmacoterapia<sup>13</sup>. Além disso, estudos têm mostrado que doenças cerebrovasculares e a DA possuem fatores de risco semelhantes<sup>13</sup>. 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 BHE<sup>14</sup>.

Ressonâncias magnéticas arteriais demonstram hipoperfusão cerebral em pacientes com DA<sup>15</sup>. 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.<sup>9</sup> 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 ação<sup>12</sup>.

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<sup>16,17</sup>.

A angiopatia amiloide cerebral, que são os depósitos de  $\beta A$  na camada de células musculares lisas vasculares em pequenas artérias cerebrais, é característica de uma grande patologia na neurovasculatura presente em indivíduos com DA.<sup>8</sup> 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 microaneurismas<sup>18</sup>.

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 encéfalo<sup>19</sup>.

## O ACÚMULO DE $\beta A$ NO PARÊNQUIMA CEREBRAL

O acúmulo de  $\beta A$  no parênquima cerebral é considerado como a causa da doença de Alzheimer<sup>20,21</sup>. O  $\beta A$  em sua forma insolúvel<sup>22</sup>, se acumula nos neurônios e nas paredes de pequenas artérias, causando assim a morte neuronal<sup>23,24</sup>. O acúmulo de  $\beta A$ , além de ser anti-angiogênico<sup>25</sup>, também altera a função sináptica dos neurônios<sup>8</sup> e altera a sua capacidade de destruir as membranas lipídicas de oligodendrócitos e de mielina<sup>26</sup>, pois a sequência 25-35 presente no peptídeo é a responsável pelo aparecimento desses efeitos tóxicos<sup>27</sup>. As placas senis, que são um acúmulo de  $\beta A$  nas paredes de vasos sanguíneos<sup>28</sup>, acabam contraindo as artérias, diminuindo assim a vasodilatação das mesmas<sup>29</sup>.

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 neuronal<sup>30</sup>.

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

de  $\beta$ A, são fatores que contribuem para a angiopatia amiloide cerebral, que pode destruir a integridade dos vasos cerebrais<sup>2</sup>. Segundo Yang et al<sup>2</sup>, a angiopatia amiloide cerebral ocorre em 98% dos pacientes com DA, tendo aproximadamente 75% dos casos considerados como graves.

Pascale et al<sup>3</sup>. 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  $\beta$ A, e está localizado no lado luminal do endotélio e o LRP (proteína receptora de lipoproteína), que é responsável pelo efluxo de  $\beta$ A, sendo membro da lipoproteína de baixa densidade e está localizado na membrana da célula endotelial abluminal<sup>5</sup>. Assim, o LRP é o principal receptor da superfície celular responsável pela depuração de  $\beta$ A do encéfalo<sup>31</sup>.

**Quadro 1.** Trabalhos que demonstram a relação entre a deposição de  $\beta$ 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 <sup>3</sup> .	Experimental	No envelhecimento, ocorrem alterações de transportadores de $\beta$ A ( $\beta$ A42) presentes no plexo coroide, agravando a eliminação de $\beta$ A em indivíduos com DA.
Zaghi J, Goldenson B, Inayathullah M, Lossinsky AS, Masoumi A, Avagyan M et al. 2009 <sup>24</sup> .	Experimental	Nos pacientes com DA, os macrófagos transportam $\beta$ 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 <sup>32</sup> .	Experimental	A degradação e a eliminação de depósitos de $\beta$ A, está relacionada à ativação da função excretora da BHE.
Thal DR, Griyn WST, Vos RA, Ghebremedhin E 2008 <sup>18</sup> .	Revisão	Os depósitos de $\beta$ 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 <sup>26</sup> .	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 <sup>33</sup> .	Experimental	O processo inflamatório nos depósitos de $\beta$ A, ocorre devido à secreção e regulação de citocinas inflamatórias que são estimulados pelo próprio $\beta$ A.

## APOE E A DEGRADAÇÃO DE $\beta$ 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<sup>34,35</sup>. 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 organismo<sup>32</sup>. O LDLR regula os níveis de apoE na periferia e no sistema nervoso central, sendo encontrado em astrócitos<sup>7</sup>. A homeostase do colesterol no sistema nervoso central é necessária para a manutenção da estrutura e a integridade funcional das sinapses e das membranas<sup>36</sup>.

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<sup>37,7</sup>.

O alelo apoE4 induz o desenvolvimento da DA<sup>33</sup>, pois ele aumenta a formação das placas senis<sup>36</sup> por meio do aumento da deposição de  $\beta$ A, enquanto que o alelo apoE2 diminui o risco genético para o desenvolvimento da doença<sup>31</sup>.

De acordo com Bell e Zlokovic<sup>9</sup>, 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<sup>38,39,40</sup>. 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 BHE<sup>41</sup>. 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 cefalorraquidiano<sup>42</sup>, 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 BHE<sup>43</sup>. Johnson et al<sup>15</sup>, 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 hipoperfusão<sup>8</sup>. A vasculatura encefálica é continuamente modificada de acordo com o envelhecimento e com diferentes doenças cerebrais, como o acidente vascular cerebral isquêmico<sup>40</sup>. 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 isquêmicos<sup>11</sup>. Outros elementos como a endostatina, fator 4 plaquetário e TNF- $\alpha$  são exemplos de substâncias anti-angiogênicas<sup>25</sup>.

Em algumas regiões do sistema nervoso central, células endoteliais de capilares cerebrais podem fornecer células precursoras de neurônios. De acordo com Carmeliet<sup>40</sup>, 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<sup>16,44</sup>.

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 sanguíneos<sup>45</sup>.

A vasoconstrição, a degeneração microvascular e a angiopatia devido à toxicidade de células endoteliais pelo acúmulo de  $\beta$ A acabam levando à formação de novos vasos sanguíneos.<sup>40,46</sup> Paul et al.<sup>47</sup> 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.<sup>48</sup> 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.<sup>46</sup> O processo de infiltração de  $\beta$ A na camada adventícia e média dos vasos sanguíneos cerebrais, também pode levar ao desenvolvimento de infartos cerebrais e, conseqüentemente, à demência<sup>49</sup>.

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 clínicos<sup>5</sup>.

Além disso, outras lesões patológicas que podem ser encontradas em pacientes com DA, como o acúmulo de  $\beta$ 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 infarto<sup>13</sup>.

Vemeer et al.<sup>48</sup>, 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.<sup>49</sup>, 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 difícil<sup>50</sup>.

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 patogênicos<sup>51</sup>.

## 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 necróticos<sup>11</sup>. 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  $\beta$ A continuamente<sup>32</sup>.

A capacidade de algumas substâncias atravessarem a BHE pode levar a efeitos tóxicos localizados em populações neuronais específicas, incluindo o aumento na produção de  $\beta$ 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 alvos<sup>52</sup>.

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

culminando na formação das placas senis, que desencadeiam a doença. Segundo Pluta<sup>11</sup>, 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  $\beta$ A.

## CONCLUSÃO

A deposição de  $\beta$ 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  $\beta$ 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 $\beta$ 42:A $\beta$ 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- $\beta$  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  $\beta$ -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- $\beta$  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  $\beta$ -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  $\beta$  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- $\beta$ -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 $\beta$  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.