

INIBIÇÃO DA GAMA-SECRETASE COMO ALTERNATIVA PARA PREVENÇÃO DO ALZHEIMER DE INÍCIO PRECOCE

Data de submissão: 08/01/2025

Data de aceite: 05/02/2025

Karine Cristina Oliveira de Souza

Universidade Federal de Pernambuco
Recife - Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/6240344189541021>

Mateus Domingues de Barros

Universidade Federal de Pernambuco
Recife - Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/6760652508434831>

Rebeca Xavier da Cunha

Universidade Federal de Pernambuco
Recife – Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/5778110377072292>

Vyctor Mateus de Melo Alves da Silva

Universidade Federal de Pernambuco
Recife – Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/4671689733036359>

Thainá Maria dos Santos

Universidade Federal de Pernambuco
Recife - Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/4856030049144471>

Maria Eloísa de Lucena Luna

Universidade Federal de Pernambuco
Recife - Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/6306062876807667>

Vera Lúcia de Menezes Lima

Universidade Federal de Pernambuco
Recife – Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/8429792710135888>

RESUMO: A Doença de Alzheimer (DA) é a enfermidade neurodegenerativa de maior prevalência no mundo afetando aproximadamente 50 milhões de indivíduos. Cerca de 10% dos casos da DA manifestam sintomas antes dos 65 anos variação conhecida como doença de Alzheimer de início precoce (DAIP), doença essa associada a fatores genéticos ligados a herança autossômica dominante e penetrância de 92% a 100% entre os portadores. O presente estudo realizou uma revisão integrativa da literatura a partir de buscas nas bases de dados: LILACS; MEDLINE; SciVerse Scopus; Web os Science e Google Scholar. Utilizando os descritores “Early-onset Alzheimer AND γ -secretase”. Foram selecionados 11 artigos completos em inglês publicados entre 2019 e 2024 para realização do estudo em questão. Ao final das análises concluiu-se que os genes mais frequentemente associados ao desenvolvimento da DAIP são: APP, PS1 e PS2. As mutações nesses genes afetam o metabolismo e a estrutura de suas respectivas proteínas levando ao acúmulo do peptídeo A β , ativação de células neurais reativas, liberação de fatores neurotóxicos e pró-inflamatórios responsáveis pela neurodegeneração característica da DAIP. O complexo γ -secretase, por sua vez, faz

parte de uma família de proteases de clivagem intramembrana (I-CLiPs) responsável por clivar diversos substratos, sendo componente crucial de diversas vias biológicas como a via de proliferação celular Notch e o metabolismo lipídico. A modulação positiva da γ -secretase ocorre em situações de hipóxia e neuroinflamação, intensificando o acúmulo de A β e consequentemente o risco de o paciente desenvolver DA. Em ensaios clínicos, inibidores da γ -secretase (semagacestat e avagacestat) reduziram os níveis de A β em pacientes com Alzheimer, todavia apresentaram problemas de seletividade e efeitos adversos, sendo necessário a reformulação dos medicamentos e realização de novos ensaios *in vitro* e *in vivo* a fim de minimizar seus efeitos deletérios.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Alzheimer Precoce. Notch. Peptídeo A β . γ -secretase.

GAMMA-SECRETASE INHIBITION AS AN ALTERNATIVE FOR THE PREVENTION OF EARLY ONSET ALZHEIMER'S DISEASE

ABSTRACT: Alzheimer's disease (AD) is the most prevalent neurodegenerative disease in the world, affecting approximately 50 million people. Around 10% of AD cases manifest symptoms before the age of 65, a variation known as early-onset Alzheimer's disease (EOAD), a disease associated with genetic factors linked to autosomal dominant inheritance and a penetrance rate of 92% to 100% among carriers. This study carried out an integrative literature review based on searches of the following databases: LILACS; MEDLINE; SciVerse Scopus; Web of Science and Google Scholar. Using the descriptors "Early-onset Alzheimer's AND γ -secretase". Eleven full-length articles in English published between 2019 and 2024 were selected for the study in question. At the end of the analysis, it was concluded that the genes most frequently associated with the development of EOAD are: APP, PS1 and PS2. Mutations in these genes affect the metabolism and structure of their respective proteins, leading to the accumulation of A β peptide, activation of reactive neural cells, release of neurotoxic and pro-inflammatory factors responsible for the neurodegeneration characteristic of EOAD. The γ -secretase complex, in turn, is part of a family of intramembrane cleavage proteases (I-CLiPs) responsible for cleaving various substrates, and is a crucial component of several biological pathways such as the Notch cell proliferation pathway and lipid metabolism. Positive modulation of γ -secretase occurs in situations of hypoxia and neuroinflammation, intensifying the accumulation of A β and consequently the risk of the patient developing AD. In clinical trials, γ -secretase inhibitors (semagacestat and avagacestat) have reduced A β levels in Alzheimer's patients, but have presented problems of selectivity and adverse effects, making it necessary to reformulate the drugs and carry out new *in vitro* and *in vivo* trials in order to minimize their deleterious effects.

KEYWORDS: Early Alzheimer's Disease. Notch. A β peptide. γ -secretase.

1 | INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência neurodegenerativa em pacientes idosos (MÖLLER et al., 1998). Caracterizada pela perda progressiva das células neurais suas principais complicações incluem a deterioração das habilidades cognitivas, perda da memória e do autocuidado, o que leva a dependência de terceiros na realização

de atividades cotidianas (CALFIO et al., 2020). A idade é o principal agravante para o desenvolvimento da DA, visto que a partir dos 65 anos o risco de desenvolver a doença duplica a cada 5 anos (ELAHI et al., 2020). Ademais, fatores como: genética familiar, sedentarismo, tabagismo e doenças pré-existentes como a hipertensão e obesidade, corroboram para o desenvolvimento de tal condição. (PAIS et al., 2023).

Apesar de ser uma doença cosmopolita os mecanismos pelos quais a DA se manifesta ainda não foram completamente elucidados. Entre as hipóteses mais bem aceitas está a deposição de β -amilóide ($A\beta$) no tecido cerebral e vasos sanguíneos do cérebro, levando a formação de emaranhados neurofibrilares e a gradual perda de sinapses (HUR et al., 2020). Ademais, a presença de mutações nos genes que codificam a proteína precursora de amilóide (APP), presenilina 1 (PS1) e presenilina 2 (PS2) estão tipicamente associadas à forma precoce da doença, cujos sintomas clínicos aparecem antes dos 65 anos (SERNEELS et al., 2022). No entanto, a maioria dos casos permanece inexplicada em termos de sua base genética.

Na atualidade o tratamento medicamentoso da DA visa a estabilização do comprometimento cognitivo-comportamental e retomada das atividades cotidianas, todavia sem proporcionar a cura definitiva (SVEDRUŽIĆ et al., 2021). Os inibidores da colinesterase e do receptor do glutamato são amplamente utilizados, sendo o mecanismo de ação do primeiro direcionado a inibição da enzima acetilcolinesterase, mantendo a memória e outras funções cognitivas em funcionamento (ESSAYAN-PEREZ et al., 2023). Ademais, receptor NMDA, ou memantina, bloqueia os efeitos do glutamato, cuja presença em excesso no cérebro de pacientes com Alzheimer pode causar danos às células cerebrais (BHATTARAI et al., 2020).

Levando em conta a incerteza sobre os mecanismos exatos que estão envolvidos com o DA e a necessidade de desenvolver um tratamento capaz de conter o avanço da doença, a busca por novos alvos moleculares como possíveis agentes terapêuticos é essencial. Dentre eles destaca-se a classe dos inibidores da γ -secretase (HUR et al., 2022). O complexo γ -secretase faz parte da família de proteases de clivagem intramembrana (I-CLiPs), categorizada mais especificamente como uma aspartil protease, sendo essa responsável pela hidrólise de mais de 90 substratos (WOLFE et al., 2019). Tal complexo é um dos sítios de clivagem da APP consequentemente levando ao acúmulo de β -amilóide nas placas cerebrais características da doença de Alzheimer (HUR et al., 2020).

2 | METODOLOGIA

A abordagem metodológica adotada consistiu na realização de uma revisão bibliográfica do tipo revisão integrativa da literatura. Utilizou-se os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) de forma associada: Early-onset Alzheimer AND γ -secretase em busca nas seguintes bases de dados: Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da

Saúde (LILACS); Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE); SciVerse Scopus; Web of Science e Google Scholar. Os critérios de inclusão adotados foram, a seleção de artigos disponíveis na íntegra, em inglês, publicados no período de 2019 a 2024. Por outro lado, os critérios de exclusão contemplaram artigos incompletos, cartas ao editor, debates, resenhas, resumos e artigos presentes em anais de eventos, bem como aqueles indisponíveis na íntegra e duplicatas.

3 | RESULTADOS

A pesquisa nas bases de dados foi categorizada e individualizada, utilizando uma combinação de descritores para encontrar os artigos esperados. O fluxograma abaixo sintetiza os resultados de cada busca (Figura 1.). Após a pesquisa nas bases científicas online, os títulos foram ordenados e cruzados para detectar e excluir aqueles que eram duplicados.

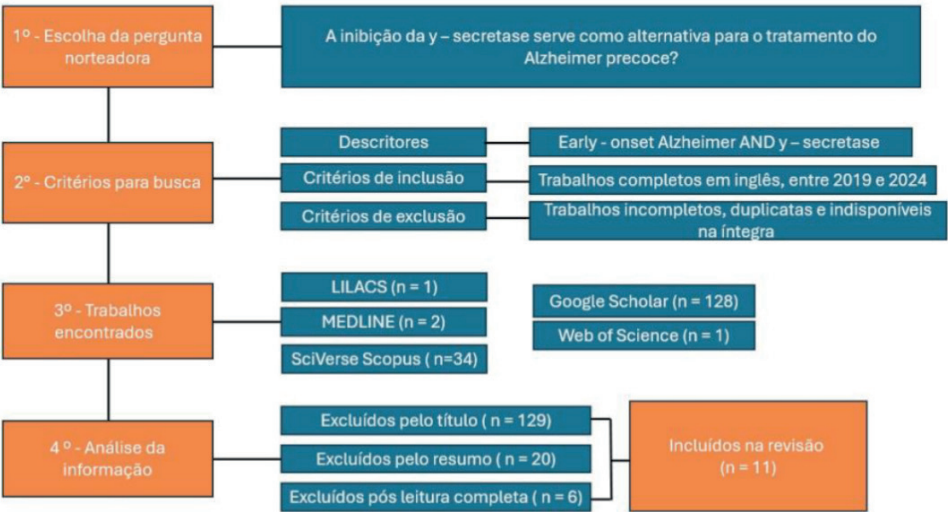


Figura 1. Esquematização das etapas de desenvolvimento da pesquisa e busca nas bases de dados online.

A síntese das informações contidas nos 11 artigos, estão descritas nas tabelas a seguir (Tabela), onde foram organizadas em colunas contendo dados sobre o título do trabalho, os autores, ano da publicação, objetivos e conclusão.

| TÍTULO | AUTORES/ ANO | OBJETIVO | CONCLUSÃO |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| The leukotriene signaling pathway: a druggable target in Alzheimer's disease | Michael, 2019 | Revisão da literatura atual sobre a via de sinalização dos leucotrienos como alvo para o desenvolvimento de medicamentos na DA. | A via dos leucotrienos está diretamente relacionado com a diminuição deposição de componentes da γ -secretase tau insolúvel. |
| What are the links between hypoxia and Alzheimer's disease? | Lall, 2019 | Correlacionar cérebros hipóxicos e cérebros com DA, mediante semelhanças em termos de substâncias que medeiam/modulam o ambiente neuro inflamatório e as células imunológicas que impulsionam a formação dessas substâncias. | A hipóxia aumenta a expressão de subunidades da γ -secretase promovendo a formação e acumulação de A β , desregulando a homeostase do cálcio (em neurônios e astrócitos), levando à morte de células neuronais e ativando a microglia e resultando em uma resposta neuro inflamatória aumentada. |
| Familial Alzheimer's disease patient-derived neurons reveal distinct mutation-specific effects on amyloid beta. | Arber, 2020 | Empregou-se múltiplos neurônios iPSC derivados de pacientes para modelar o processamento de APP e a produção de A β no contexto de mutações fAD APP e PS1. | iPSCs oferecem um modelo valioso para investigar a disfunção celular subjacente que resulta de mutações herdadas do fAD. |
| The innate immunity protein IFITM3 modulates γ -secretase in Alzheimer's disease. | Hur, 2020 | Identificação da proteína transmembranar 3 induzida por interferon (IFITM3) como uma proteína moduladora da γ -secretase, estabelecendo um mecanismo através do qual a inflamação tem impacto na geração de A β . | Estas descobertas revelam um mecanismo sem precedentes no qual a γ -secretase é modulada pelo IFITM3 pela neuro inflamação e aumenta os riscos de DA. |
| Importance of γ -secretase in the regulation of liver X receptor and cellular lipid metabolism. | Gutierrez, 2020 | Compreender a modulação da γ -secretase para direcionamento terapêutico na doença de Alzheimer e em certos tipos de câncer. Assim, como seu envolvimento no metabolismo lipídico de diferentes tipos de células e as potenciais implicações fisiológicas e fisiopatológicas. | O aumento dos níveis de fragmentos C-terminais da proteína precursora de amiloide gerou acúmulo de lipídeos. Estes efeitos também foram observados em células astrocíticas humanas, indicando uma importante função da γ -secretase em células críticas para a homeostase lipídica no cérebro. |
| Is γ -secretase a beneficial inactivating enzyme of the toxic APP C-terminal fragment C99? | Checler, 2021 | Buscou-se conciliar evidências genéticas indubitáveis interligando o processamento da APP na geração da DA, assim como sua relação ao fracasso constate de ensaios clínicos baseados em A β e sua complexa via de ação. | O processamento da γ -secretase produz fragmentos bioativos elevando causando de níveis fisiológicos de A β e AICD. Desse modo, γ -secretase deve ser considerada não apenas como uma protease geradora de A β , mas também como uma enzima benéfica inativadora de C99. |
| Reactive astrocytes as treatment targets in Alzheimer's disease— Systematic review of studies using the APPswePS1dE9 mouse model | Smit, 2021 | Nesta revisão, foi utilizado astrócitos reativos como alvos de tratamento na DA no modelo de camundongo APPswePS1dE9 AD. | Astrócitos reativos estão presentes nos camundongos APPswePS1dE9 quando as placas A β se tornam aparentes, coincidindo com o declínio cognitivo. |

| | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Patient-specific Alzheimer-like pathology in trisomy 21 cerebral organoids reveals BACE2 as a gene dose-sensitive AD suppressor in human brain. | Alić, 2020 | Relatamos patologia semelhante à DA em organoides cerebrais cultivados in vitro a partir de amostras de cabelo não invasivas de indivíduos com Síndrome de Down | A patologia pode ser desencadeada em organoides T21 negativos para patologia pela eliminação mediada por CRISPR/Cas9 da terceira cópia do gene BACE2 do cromossomo 21, mas prevenida pela inibição química combinada de β e γ -secretase. |
| Experimental approaches for altering the expression of Abeta-degrading enzymes. | Loeffler, 2023 | Esta revisão discute as abordagens usadas em sistemas experimentais para alterar a expressão das enzimas que degradam A β . Também são discutidos os mecanismos reguladores de tais enzimas, sua atividade e as alterações da sua expressão e/ou atividade na DA. | Muitas destas abordagens reduziram a patologia semelhante à da DA em modelos transgênicos. A possibilidade de que o aumento da expressão de tais algumas enzimas de degradação da A β possam retardar a progressão da DA. |
| The Amyloid Cascade Hypothesis 2.0 for Alzheimer's Disease and Aging-Associated Cognitive Decline: From Molecular Basis to Effective Therapy | Volloch, 2023 | O presente estudo analisa a dinâmica do acúmulo de i A β na saúde e na doença e conclui que é o principal fator que impulsiona tanto a DA quanto o declínio cognitivo associado ao envelhecimento (AACD). | A gama secretase é um membro importante da via Notch com muitos substratos não relacionados com C99 e, portanto, não pode ser interferida sem consequências deletérias. |
| BACE2: A Promising Neuroprotective Candidate for Alzheimer's Disease. | Yeap, 2023 | Busca por evidências emergentes que apoiam a capacidade do BACE2 em mitigar a patologia associada à DA em vários sistemas experimentais. Ademais destacamos uma mutação pontual recentemente identificada no BACE2 que aparentemente leva à DA esporádica de início precoce. | Os ensaios clínicos relacionados com a DA têm provado principalmente a inibição da geração de A β através de inibidores da β -secretase. Infelizmente, os atuais inibidores β não são seletivos e inibem tanto o BACE1 quanto o BACE2, o que pode explicar em parte por que os testes de medicamentos falharam ao longo dos anos. |

Tabela. Síntese das informações relevantes encontradas nos artigos selecionados

4 | DISCUSSÃO

Estima-se que o número de indivíduos que possuem a doença de Alzheimer chegue próximo dos 50 milhões, número esse que deve duplicar ao final da próxima década e triplicar até 2050 (NICHOLS et al., 2022). Em aproximadamente 10% dos casos da DA, há a manifestação precoce da doença (DAIP), frequentemente afetando múltiplas gerações de uma mesma família (TIWARI et al., 2019). Sabe-se que tal condição é largamente influenciada por fatores genéticos, com 35 a 60% dos pacientes possuem ao menos um familiar de primeiro grau afetado, e dentro desse grupo, 10 a 15% demonstram herança autossômica dominante (ELAHI et al., 2020; FERNANDES et al., 2022).

Nos indivíduos com essa condição ocorre o acúmulo de placas e fibrilas β -amiloide, resultando em morte neuronal. Por sua vez, na forma precoce da doença mutações na

presenilina, levam a um processamento anormal da proteína precursora amiloide (ARBER et al., 2019; MICHAEL et al., 2019). Tais mutações acarretam no aumento na proporção de peptídeos de maior formação de agregados. Cerca de 160 mutações em PS1 e 10 em PS2 já foram identificadas como associadas a essa forma específica da doença de Alzheimer (YEAP et al., 2023).

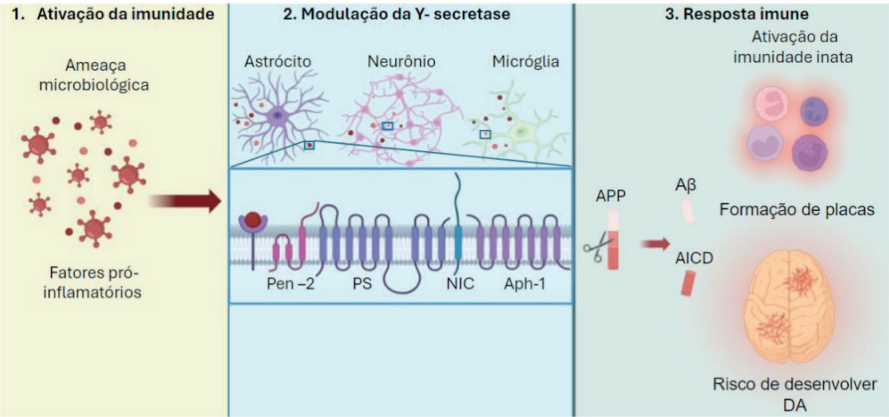


Figura 2. Esquemática da modulação da γ -secretase mediante estímulos pró-inflamatórios.

Representação gráfica dos elementos constituintes do complexo γ -secretase, assim como sua ligação com o processo inflamatório e o acúmulo de A β no cérebro. Destacam-se a presenilina, domínio catalítica do complexo, as proteínas nicastrina, Pen-2 e Aph-1. Havendo mudanças na conformação de tais subunidades mediante o pleomorfismo genético da população.

4.1 Complexo Gama secretase

O complexo γ -secretase faz parte de uma família de proteases de clivagem intramembrana (I-CLiPs) que efetuam a hidrólise de substratos na bicamada lipídica. Encontradas em praticamente todas as formas de vida, as I-CLiPs cortam o domínio transmembranar (TMD) de seus substratos e desempenham uma ampla gama de papéis críticos na biologia (TOMITA et al., 2014). A γ -secretase foi inicialmente definida como uma enzima que cliva o TMD da APP levando a deposição de peptídeo A β e consequentemente a formação de placas cerebrais característica da doença de Alzheimer (SPASIC et al., 2008). As mutações missense na pequena região A β da APP causam a doença de Alzheimer de início precoce, alterando a produção e propriedades do A β estimulando sua agregação (LIU et al., 2020).

Nas células cerebrais de indivíduos saudáveis, a APP é inicialmente clivada pelas enzimas α ou β -secretase, resultando na liberação de um fragmento extracelular e outro que

permanece ancorado na membrana (LALL et al., 2019). Em seguida, ocorre uma segunda clivagem pela presenilina do complexo γ -secretase, originando um fragmento extracelular (o A β) e um intracelular (domínio intracelular amiloide – AICD) como ilustrado na Figura 2. (GUTIERREZ et al., 2020). O AICD é transportado para o núcleo, onde atua como fator de transcrição, reduzindo a susceptibilidade celular à apoptose (CHECLER et al., 2021).

4.2 Fatores moduladores da γ -secretase na DAIP

4.2.1 Hipóxia

A hipóxia regula negativamente a função da α -secretase, aumentando a atividade da β -secretase e γ -secretase (JEONG et al., 2015). Em condições normais de oxigênio, a α -secretase cliva a APP no domínio A β , impedindo a produção de peptídeos A β tóxicos. No entanto, em situações de hipóxia, o fator 1 induzido por hipóxia do tipo α (HIF-1 α) estimula a transcrição do gene da β -secretase 1 (BACE1) que interage com o complexo γ -secretase, resultando na amplificação de suas atividades (ALEXANDER et al., 2022).

Ademais, a falta de oxigenação também reduz a atividade da peptidase degradadora amiloide, neprilisina (NEP), levando ao acúmulo de peptídeos A β . A transcrição da NEP é suprimida quando o fator de transcrição HIF-1 α se liga ao promotor do gene NEP (LALL et al., 2019). A interação dos peptídeos A β com a membrana plasmática resulta na formação de poros que permitem a entrada de cálcio, elevando sua concentração plasmática e excitabilidade neuronal (SUN et al., 2006).

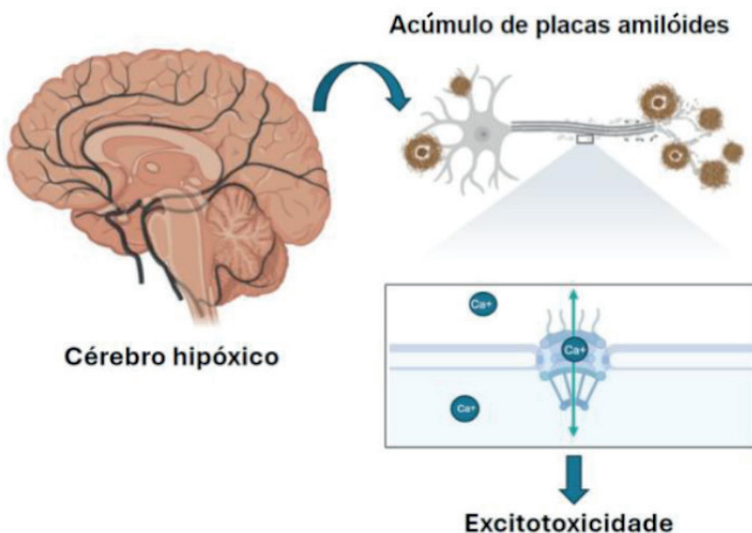


Figura 3. Ilustração referente a excitotoxicidade causada pelo acúmulo de peptídeos A β na doença de Alzheimer.

4.2.2 Neuroinflamação causada por células reativas do sistema nervoso

No contexto da neuroinflamação células especializadas no cérebro como astrócitos e micróglias, desempenham papéis essenciais nas respostas inflamatórias (ZHAO et al., 2024). Na doença de Alzheimer, observou-se um aumento no número de astrócitos reativos e uma maior expressão de fosfolipase A2 (PLA2), resultando na intensificação da atividade inflamatória do ácido araquidônico/prostaglandina (BENEDETTO et al., 2022). Tais células são capazes de liberar moléculas pró-inflamatórias, incluindo interleucinas (IL), prostaglandinas (PG), leucotrienos, tromboxanos, fatores de coagulação, fatores do complemento e proteases (AL-GHRAIYBAH et al., 2022). As micróglias ativadas também são abundantes nos cérebros de pacientes com Alzheimer e produzem diversos compostos neurotóxicos, como radicais superóxidos, glutamato e óxido nítrico. Além disso, a exposição da micróglia ao peptídeo A β desencadeia a liberação de fatores pró-inflamatórios (SMIT et al., 2021).

4.3 Alterações relacionadas a inibição da Gama secretase

4.3.1 Via Notch

A via de sinalização Notch desempenha papel crucial no desenvolvimento de células embrionárias ao coordenar a diferenciação celular, proliferação e apoptose. As proteínas Notch são transmembrânicas e, ao se ligarem a outras proteínas transmembrânicas, como Delta ou Jagged, presentes em células vizinhas, iniciam uma cascata bioquímica (LV et al., 2024). O processo começa quando uma célula indutora interage com a célula responsiva (possuidora da Notch), levando a mudança conformacional da proteína.

Tal interação resulta na clivagem inicial (S2) da proteína Notch pela A Desintegrina e Metaloproteinase 10 (ADAM 10) pertencente ao complexo α -secretase, seguida de outra clivagem (S3) realizada pela PS1 ou PS2 da γ -secretase (GOZLAN et al., 2023). Ao final ocorre a migração dos domínios intracelulares Notch (NICD) para o núcleo e transcrição dos genes repressores transcricionais HES e HEY. Como resultado do processo de clivagem da Notch pela γ -secretase há o acúmulo do peptídeo semelhante a A β Notch-1 (N β), agravante para o desenvolvimento da DAIP (VOLLOCH et al., 2023)

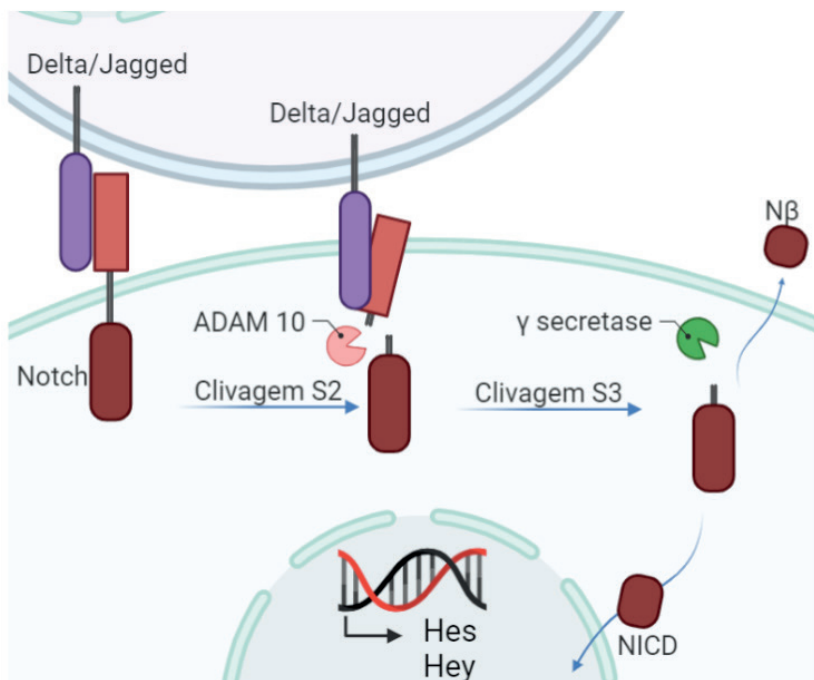


Figura 4. Esquematização simplificada da via de sinalização Notch

4.3.2 Metabolismo lipídico

A γ -secretase também está ligada ao metabolismo lipídico celular, sendo a PS crucial para a endocitose e o transporte de lipoproteínas. A exclusão dos genes da PS e a presença de mutações associadas à Alzheimer afetam a captação de lipoproteínas e o metabolismo do colesterol celular (CHEW et al., 2020). O transporte de colesterol e o metabolismo lipídico são reconhecidos como fatores na progressão da doença de Alzheimer, já a apolipoproteína E4 (APO E4) é um fator de risco significativo para Alzheimer de início precoce (CHO et al., 2019). Níveis elevados de ésteres de colesterol são encontrados em cérebros de pacientes com Alzheimer e em neurônios primários expostos a A β . Os astrócitos também desempenham um papel crucial no metabolismo lipídico cerebral, são responsáveis pela síntese e secreção de lipoproteínas, que entregam colesterol e outros lipídios para outras células (ZHAO et al., 2023).

5 | NOVAS PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO

5.1 Inibidores da gama secretase

Os inibidores da γ -secretase (GSIs) se ligam à presenilina e bloqueiam a clivagem da γ -secretase, diminuindo a produção do A β . Estudos com sondas químicas baseadas

em GSI mostram que apenas uma pequena parte do PS1 participa em complexos de γ -secretase ativos (SOGORB-ESTEVE et al., 2017). Em modelos animais, os GSIs foram eficazes na redução de A β , embora alguns, como LY-411.575, tenham causado efeitos colaterais devido à inibição da sinalização Notch (ABNER et al., 2020).

Em ensaios clínicos, GSIs como semagacestat e avagacestat reduziram A β em pacientes com Alzheimer, mas apresentaram problemas de seletividade, resultando em efeitos colaterais graves impedindo a continuação dos ensaios. Além disso, alguns GSIs mostraram aumento paradoxal de A β após o tratamento. Atualmente, os GSIs estão sendo reaproveitados para uso em terapias contra o câncer, focando na inibição da sinalização Notch. (GERTSIK et al., 2015).

5.2 BACE 2

Os ensaios clínicos sobre DA têm se concentrado principalmente na inibição da geração de A β por meio de inibidores da β -secretase. No entanto, os inibidores β atuais não são seletivos, afetando tanto o BACE1 quanto o BACE2, o que pode explicar, em parte, o fracasso de muitos ensaios clínicos ao longo dos anos (ALÍC et al., 2020). Essa abordagem pode ser contraproducente, considerando as evidências de que o BACE2 desempenha um papel neuroprotetor na DA. Embora o desenvolvimento de inibidores seletivos do BACE1 seja valioso, direcionar o BACE2 para fins terapêuticos pode ser uma estratégia alternativa promissora. (YEAP et al., 2023).

5.3 Células tronco pluripotentes induzidas

As células tronco pluripotentes induzidas possuem duas características únicas: a capacidade de autor renovação e a possibilidade de se diferenciarem em um ou mais tipos de células. O surgimento das células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) teve um impacto significativo na comunidade científica, pois superou muitas das limitações associadas às células-tronco embrionárias e adultas (CHECLER et al., 2021). As mutações associadas à DAIP afetam a clivagem da APP pela enzima γ -secretase, resultando em um aumento na proporção de peptídeos amiloidogênicos- β (A β) mais longos (ABNER et al., 2020).

6 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos estudos selecionados para revisão, ficou evidente que a completa inibição do complexo γ - secretase foi uma alternativa que não apresentou resultados significativos para o tratamento da DAIP. Como elucidado anteriormente, tal complexo está intimamente relacionado à outras vias metabólicas, sendo sua inibição não seletiva prejudicial para as demais funções dessa protease. Todavia, a inibição de certas subunidades

do complexo se mostrou uma alternativa viável, culminando em uma ação mais direcionada e evitando efeitos deletérios antes documentados. Desse modo, a compreensão detalhada das diversas funções de tal complexo, adjunto ao pleomorfismo genético e as mutações que acometem as subunidades que o compõe, tem se provado um desafio para o tratamento da DAIP.

REFERÊNCIAS:

ARBER, Charles *et al.* **Familial Alzheimer's disease patient-derived neurons reveal distinct mutation-specific effects on amyloid beta.** *Molecular Psychiatry*, [S.L.], v. 25, n. 11, p. 2919-2931, 12 abr. 2019. Springer Science and Business Media LLC.

ALÍC, Ivan *et al.* **Patient-specific Alzheimer-like pathology in trisomy 21 cerebral organoids reveals BACE2 as a gene dose-sensitive AD suppressor in human brain.** *Molecular Psychiatry*, [S.L.], v. 26, n. 10, p. 5766-5788, 10 jul. 2020. Springer Science and Business Media LLC.

AL-GHRAIYBAH, Nour F. *et al.* Glial Cell-Mediated Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 23, n. 18, p. 10572-0, 12 set. 2022. MDPI AG.

ALEXANDER, Courtney *et al.* Hypoxia Inducible Factor-1 α binds and activates γ -secretase for A β production under hypoxia and cerebral hypoperfusion. **Molecular Psychiatry**, [S.L.], v. 27, n. 10, p. 4264-4273, 28 jun. 2022. Springer Science and Business Media LLC.

BOLLER, François *et al.* History of dementia and dementia in history: an overview. **Journal Of The Neurological Sciences**, [S.L.], v. 158, n. 2, p. 125-133, jun. 1998. Elsevier BV.

BAGARIA, Jaya *et al.* Genetics, Functions, and Clinical Impact of Presenilin-1 (PSEN1) Gene. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 23, n. 18, p. 10970-1, 19 set. 2022. MDPI AG.

BENEDETTO, Giulia di *et al.* Role of Microglia and Astrocytes in Alzheimer's Disease: from neuroinflammation to ca²⁺ homeostasis dysregulation. **Cells**, [S.L.], v. 11, n. 17, p. 2728-0, 1 set. 2022. MDPI AG.

CALFIO, Camila *et al.* **The Emerging Role of Nutraceuticals and Phytochemicals in the Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease.** *Journal Of Alzheimer'S Disease*, [S.L.], v. 77, n. 1, p. 33-51, 1 set. 2020. IOS Press.

CHECLER, Frédéric *et al.* **Is γ -secretase a beneficial inactivating enzyme of the toxic APP C-terminal fragment C99?** *Journal Of Biological Chemistry*, [S.L.], v. 296, p. 100489, jan. 2021. Elsevier BV.

CHEW, Hannah *et al.* Involvement of Lipids in Alzheimer's Disease Pathology and Potential Therapies. **Frontiers In Physiology**, [S.L.], v. 11, p. 0-0, 9 jun. 2020. Frontiers Media SA.

CHO, Yoon Young *et al.* Elevated cellular cholesterol in Familial Alzheimer's presenilin 1 mutation is associated with lipid raft localization of β -amyloid precursor protein. **Plos One**, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 0210535-0, 25 jan. 2019. Public Library of Science (PLoS).

DEVI, Gayatri; Quitschke, Wolfgang*. Alois Alzheimer, Neuroscientist (1864-1915). **Alzheimer Disease & Associated Disorders** 13(3):p 132-137, July 1999.

ELAHI, Fanny M. *et al.* **Plasma biomarkers of astrocytic and neuronal dysfunction in early- and late-onset Alzheimer's disease.** *Alzheimer's & Dementia*, [S.L.], v. 16, n. 4, p. 681-695, abr. 2020. Wiley.

ESSAYAN-PEREZ, Sofia *et al.* Neuronal γ -secretase regulates lipid metabolism, linking cholesterol to synaptic dysfunction in Alzheimer's disease. *Neuron*, [S.L.], v. 111, n. 20, p. 3176-3194, out. 2023. Elsevier BV.

FERNANDES, Filipe *et al.* **Multi-target neuroprotective effects of herbal medicines for Alzheimer's disease.** *Journal Of Ethnopharmacology*, [S.L.], v. 290, p. 107-115, maio 2022. Elsevier BV.

FERINGA, Femke M. *et al.* Cholesterol and Alzheimer's Disease; From Risk Genes to Pathological Effects. *Frontiers In Aging Neuroscience*, [S.L.], v. 13, p. 0-0, 24 jun. 2021. Frontiers Media SA.

GUTIERREZ, Esteban *et al.* **Importance of γ -secretase in the regulation of liver X receptor and cellular lipid metabolism.** *Life Science Alliance*, [S.L.], v. 3, n. 6, 30 abr. 2020. Life Science Alliance, LLC.

GERTSIK, Natalya *et al.* Complex regulation of β -secretase: from obligatory to modulatory subunits. *Frontiers In Aging Neuroscience*, [S.L.], v. 6, p. 0-0, 6 jan. 2015. Frontiers Media SA.

HUR, Ji-Yeun *et al.* **γ -Secretase in Alzheimer's disease.** *Experimental & Molecular Medicine*, [S.L.], v. 54, n. 4, p. 433-446, 8 abr. 2022. Springer Science and Business Media LLC.

HUR, Ji-Yeun *et al.* **The innate immunity protein IFITM3 modulates γ -secretase in Alzheimer's disease.** *Nature*, [S.L.], v. 586, n. 7831, p. 735-740, 2 set. 2020. Springer Science and Business Media LLC.

JEONG, Jin-Heon *et al.* Dose-specific effect of simvastatin on hypoxia-induced HIF-1 α and BACE expression in Alzheimer's disease cybrid cells. *Bmc Neurology*, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 0-0, 31 jul. 2015. Springer Science and Business Media LLC.

LALL, Rahul *et al.* **What are the links between hypoxia and Alzheimer's disease?** *Neuropsychiatric Disease And Treatment*, [S.L.], v. 15, p. 1343-1354, maio 2019. Informa UK Limited.

LAMY, C. *et al.* COMPARISON OF SEVEN STAINING METHODS FOR SENILE PLAQUES AND NEUROFIBRILLARY TANGLES IN A PROSPECTIVE SERIES OF 15 ELDERLY PATIENTS. *Neuropathology And Applied Neurobiology*, [S.L.], v. 15, n. 6, p. 563-578, dez. 1989. Wiley.

LOEFFLER, David A. *et al.* **Experimental approaches for altering the expression of Abeta-degrading enzymes.** *Journal Of Neurochemistry*, [S.L.], v. 164, n. 6, p. 725-763, fev. 2023. Wiley.

LIU, Zhikun *et al.* ROS-responsive and multifunctional anti-Alzheimer prodrugs: tacrine-ibuprofen hybrids via a phenyl boronate linker. *European Journal Of Medicinal Chemistry*, [S.L.], v. 212, p. 112997-1, fev. 2021. Elsevier BV.

LIU, Xinyue *et al.* Substrate–Enzyme Interactions in Intramembrane Proteolysis: γ -secretase as the prototype. *Frontiers In Molecular Neuroscience*, [S.L.], v. 13, p. 0-0, 19 maio 2020. Frontiers Media SA.

MICHAEL, Johanna *et al.* **The leukotriene signaling pathway: a druggable target in alzheimer's disease.** *Drug Discovery Today*, [S.L.], v. 24, n. 2, p. 505-516, fev. 2019. Elsevier BV.

- MÖLLER, H.-J. *et al.* The case described by Alois Alzheimer in 1911. **European Archives Of Psychiatry And Clinical Neuroscience**, [S.L.], v. 248, n. 3, p. 111-122, 28 jul. 1998. Springer Science and Business Media LLC.
- NICHOLS, Emma *et al.* Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the global burden of disease study 2019. **The Lancet Public Health**, [S.L.], v. 7, n. 2, p. 105-125, fev. 2022. Elsevier BV.
- PAIS, Marcos V. *et al.* **Plasma Biomarkers of Alzheimer's Disease: a review of available assays, recent developments, and implications for clinical practice.** Journal Of Alzheimer'S Disease Reports, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 355-380, 3 maio 2023. IOS Press.
- SCHOLTZOVA, Henrieta *et al.* Amyloid β and Tau Alzheimer's disease related pathology is reduced by Toll-like receptor 9 stimulation. **Acta Neuropathologica Communications**, [S.L.], v. 2, n. 1, p. 2-2, 2 set. 2014. Springer Science and Business Media LLC.
- SOGORB-ESTEVE, Aitana *et al.* Inhibition of γ -Secretase Leads to an Increase in Presenilin-1. **Molecular Neurobiology**, [S.L.], v. 55, n. 6, p. 5047-5058, 16 ago. 2017. Springer Science and Business Media LLC.
- SERNEELS, Lutgarde *et al.* **Selective inhibitors of the PSEN1–gamma-secretase complex.** Journal Of Biological Chemistry, [S.L.], v. 299, n. 6, p. 104794-1, jun. 2023. Elsevier BV.
- SMIT, Tamar *et al.* **Reactive astrocytes as treatment targets in Alzheimer's disease—Systematic review of studies using the APPswePS1dE9 mouse model.** Glia, [S.L.], v. 69, n. 8, p. 1852-1881, 25 fev. 2021. Wiley.
- SINGH, Rakesh Kumar *et al.* Antagonism of cysteinyl leukotrienes and their receptors as a neuroinflammatory target in Alzheimer's disease. **Neurological Sciences**, [S.L.], v. 41, n. 8, p. 2081-2093, 13 abr. 2020. Springer Science and Business Media LLC.
- SVEDRUŽIĆ, Željko M. *et al.* **Structural Analysis of the Simultaneous Activation and Inhibition of γ -Secretase Activity in the Development of Drugs for Alzheimer's Disease.** Pharmaceuticals, [S.L.], v. 13, n. 4, p. 514, 8 abr. 2021. MDPI AG.
- SPASIC, Dragana *et al.* Building γ -secretase – the bits and pieces. **Journal Of Cell Science**, [S.L.], v. 121, n. 4, p. 413-420, 15 fev. 2008. The Company of Biologists.
- TIWARI, Sneham *et al.* **Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics.** International Journal Of Nanomedicine, [S.L.], v. 14, p. 5541-5554, jul. 2019. Informa UK Limited.
- YEAP, Yee Jie *et al.* **BACE2: a promising neuroprotective candidate for alzheimer's disease.** Journal Of Alzheimer'S Disease, [S.L.], v. 94, n. 1, p. 159-171, 25 jul. 2023. IOS Press.
- YAMAMOTO, T. *et al.* A COMPARATIVE STUDY OF MODIFIED BIELSCHOWSKY, BODIAN AND THIOFLAVIN S STAINS ON ALZHEIMER'S NEUROFIBRILLARY TANGLES. **Neuropathology And Applied Neurobiology**, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 3-9, jan. 1986. Wiley.
- WANG, Yuxi *et al.* Modulation of neuroinflammation by cysteinyl leukotriene 1 and 2 receptors: implications for cerebral ischemia and neurodegenerative diseases. **Neurobiology Of Aging**, [S.L.], v. 87, p. 1-10, mar. 2020. Elsevier BV.

WOLFE, Michael S. *et al.* Structure and Function of the γ -Secretase Complex. **Biochemistry**, [S.L.], v. 58, n. 27, p. 2953-2966, 14 jun. 2019. American Chemical Society (ACS).

ZHAO, Yanxiang *et al.* Astrocyte-Mediated Neuroinflammation in Neurological Conditions. **Biomolecules**, [S.L.], v. 14, n. 10, p. 1204, 25 set. 2024. MDPI AG.

ZHAO, Xiaojie *et al.* Brain Lipids and Lipid Droplet Dysregulation in Alzheimer's Disease and Neuropsychiatric Disorders. **Complex Psychiatry**, [S.L.], v. 9, n. 1-4, p. 154-171, 2023. S. Karger AG.