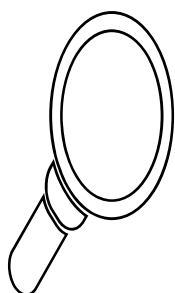


**Capítulo**

**3**



**OS BIOMARCADORES TAU, A $\beta$  E NFL NA  
PROGRESSÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

---

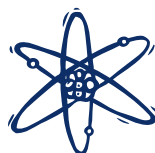


# OS BIOMARCADORES TAU, A $\beta$ E NFL NA PROGRESSÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

## THE TAU, A $\beta$ AND NFL BIOMARKERS IN THE PROGRESSION OF AL- ZHEIMER'S DISEASE

Gabriela Tomé Oliveira Engelman

**Resumo:** A doença de Alzheimer é a causa mais frequente de demência, caracterizada por um processo neurodegenerativo irreversível que acomete, principalmente, os idosos. O diagnóstico detectado precocemente, bem como o conhecimento acerca da progressão do curso da doença, favorece a escolha de tratamentos mais assertivos e conseqüentemente, permite maior bem-estar e qualidade de vida aos pacientes acometidos. Contudo, atualmente a invasividade e os altos custos para seu diagnóstico se tornam mais uma barreira, não somente para a atuação clínica, mas também para os estudos que podem vir a elucidar os aspectos que ainda não são claros desta doença. Diante disso, este estudo procurou investigar os biomarcadores sanguíneos capazes de detectar a progressão da doença de Alzheimer através de uma revisão integrativa da literatura com a identificação de produções relevantes sobre o tema. A coleta de dados foi realizada através das bases de dados PubMed e Science Direct com a análise de trabalhos publicados no período de 2016 a 2021, relativos aos biomarcadores Tau, beta-amiloide e neurofilamento de cadeia leve. Dentre eles, foram selecionados 8 trabalhos de acordo com critérios de inclusão estabelecidos no presente estudo. Desta forma, conclui-se que embora as descobertas apresentadas nos estudos sejam relevantes, até o presente momento não existem biomarcadores altamente precisos para a detecção da progressão da doença de Alzheimer, sendo necessários mais estudos para a garantia de um diagnóstico claro e consistente.



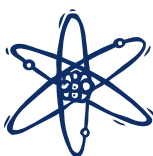
**Palavras-chave:** Beta-amilóide; neurofilamento de cadeia leve; demência; plasma; atn.

**Abstract:** Alzheimer's disease is the most frequent cause of dementia, characterized by an irreversible neurodegenerative process that mainly affects the elderly. Diagnosis detected early, as well as knowledge about the progression of the disease course, favors the choice of more assertive treatments and, consequently, allows greater well-being and quality of life for affected patients. However, currently, the invasiveness and high costs for its diagnosis become another barrier, not only for clinical performance, but also for studies that may come to elucidate the aspects that are still unclear about this disease. Therefore, this study sought to investigate blood biomarkers capable of detecting the progression of Alzheimer's disease through an integrative literature review with the identification of relevant productions on the subject. Data collection was performed using PubMed and Science Direct databases with the analysis of studies published from 2016 to 2021, related to the biomarkers Tau, beta-amyloid and light chain neurofilament. Among them, 8 works were selected according to the inclusion criteria established in this study. Thus, it is concluded that although the findings presented in the studies are relevant, to date there are no highly accurate biomarkers for detecting the progression of Alzheimer's disease, and further studies are needed to ensure a clear and consistent diagnosis.

**Keywords:** Beta-amyloid; light chain neurofilament; insanity; plasma; atn.

## INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é caracterizada pela existência de placas extracelulares beta-amiloides (A $\beta$ ) e emaranhados neurofibrilares intracelulares compostos pela proteína tau hiperfosfori-



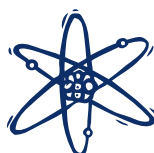
lada no cérebro (Shigemoto et al., 2021 apud Braak & Braak, 1991).

Isto posto, a cascata amilóide foi uma teoria vastamente aceita em que os peptídeos A $\beta$ 40 e A $\beta$ 42 foram definidos como fatores críticos na DA, pois participam da formação das placas amiloides, induzem a neurotoxicidade e contribuem, desta forma, para a deterioração e a morte neuronal (Bruni et al., 2020; Tiwari et al., 2019). No entanto, a progressão da doença de Alzheimer está relacionada à patologia tau e não ao acúmulo de A $\beta$ . Logo, a distribuição de Tau estaria relacionada com o fenótipo clínico em demência da Doença de Alzheimer (Bejanin et al., 2017; Kametani e Hasegawa, 2018).

Outro aspecto relevante da patologia da doença é que as concentrações do Neurofilamento de cadeia leve (NfL) encontram-se elevadas no plasma em pacientes com a DA, demonstrando assim, uma correlação do NfL com a cognição geral e funções executivas, evidenciando o declínio cognitivo nos pacientes com o passar do tempo (Mattsson et al., 2017). Desta forma, através da ocorrência de várias mutações nos genes que codificam as proteínas do neurofilamento, é possível verificar uma agregação e um acúmulo anormal deste e uma das consequências deste acúmulo, é a neurodegeneração (Khalil et al., 2018; Schultz et al., 2020).

No decorrer do processo da DA ocorrem mudanças cognitivas e físicas nos indivíduos acometidos, sendo a forma amnésica a mais frequente nos indivíduos. Entretanto, a DA apresenta uma heterogeneidade significativa com ocorrência de manifestações atípicas. Portanto, essas mudanças não são claras quanto ao seu tempo e suas taxas de alterações, (Bachman & Ardekani, 2020; Scheltens et al., 2016) o que torna evidente a importância do conhecimento dos biomarcadores para detectar e monitorar a DA.

Ante o exposto, o alto custo e a invasividade dos testes são elementos que dificultam o diagnóstico na prática clínica. Atualmente, são utilizados os biomarcadores sanguíneos que, por sua vez,



são mais acessíveis e podem atuar no rastreamento para o diagnóstico da doença. Os biomarcadores são indicados apenas para se mensurar uma condição ou um estado patológico (Azkargorta & Iriarte, 2018; Zetterberg, 2019).

Cabe ressaltar ainda que, a confirmação do diagnóstico da DA ocorre somente com a realização do exame post-mortem do tecido cerebral e em pacientes vivos, o seu diagnóstico pode ocorrer por meio dos biomarcadores de líquido cefalorraquidiano (LCR) e tomografia por emissão de pósitrons (PET) juntamente com critérios clínicos bem estabelecidos (Bruni et al., 2020 apud Budson e Solomon, 2012).

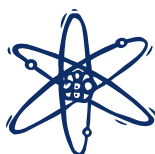
Diante disto, a presente pesquisa visa compreender inicialmente, se os biomarcadores clássicos (beta-amiloide e Tau), juntamente com o NfL podem detectar e monitorar a progressão da doença de Alzheimer no plasma sanguíneo.

### **MATERIAIS E MÉTODOS**

Para a realização do presente estudo, foi efetuada uma pesquisa bibliográfica do tipo integrativa, de caráter retrospectivo e temporal, haja vista contribuir para o processo de sistematização e análise das informações, visando à compreensão do tema, a partir de estudos independentes.

A coleta de dados foi realizada no período de 01 a 30 de janeiro de 2021 através das seguintes bases de dados: PubMed e Science Direct. Os recursos utilizados na pesquisa foram os operadores booleanos e truncagem de termos associados aos descritores específicos. Na tabela 1 é possível visualizar todos os descritores e seus respectivos resultados de buscas.

Os critérios de inclusão adotados incluíram os seguintes parâmetros: publicação no idioma inglês, entre os anos 2016 e 2020, artigos que contivessem em seus títulos e/ou resumos os descritores



## *Estimulando pesquisadores*

apresentados na tabela 1, artigos que avaliaram o biomarcador em questão no plasma sanguíneo, artigos que estejam de acordo com o objetivo do presente trabalho ou que responda a parte dele e artigos de pesquisa originais.

Como critérios de exclusão foram definidos: artigos que utilizaram somente de biomarcadores no líquido cefalorraquidiano ou somente biomarcadores em PetScan; artigos que não utilizavam biomarcadores no plasma sanguíneo; artigos que abordavam biomarcadores em outros tipos de demências; artigos que abordavam outros tipos de biomarcadores, que não os biomarcadores pesquisados neste trabalho; artigos que pesquisavam os biomarcadores na DA e mais algum tipo de hormônio; artigos que pesquisavam biomarcadores e vitaminas específicas no plasma; artigos que pesquisavam sobre biomarcadores correlacionados com DA e outro tipo de síndrome; artigos que foram publicados a mais de 5 anos; artigos do tipo revisão, relato de caso e carta ao editor.

**Tabela 1.** Descritores utilizados em buscas nas bases de dados e seus respectivos resultados.

<b>Descritores</b>	<b>Base de dados</b>	<b>Resultados</b>
beta amyloid AND biomarkers AND blood OR plasma AND alzheimer's disease OR Alzheimer	PubMed	57,802
beta amyloid AND biomarkers AND blood OR plasma AND alzheimer's disease OR Alzheimer	Science Direct	86,681
Tau protein AND biomarkers AND blood OR plasma AND alzheimer's disease OR alzheimer	Pubmed	57,997
tau protein AND biomarkers AND blood OR plasma AND alzheimer's disease OR alzheimer	Science Direct	86,447
neurofilament light AND biomarkers AND blood OR plasma AND alzheimer's disease OR alzheimer	PubMed	58,106



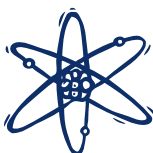
neurofilament light AND biomarkers AND blood OR plasma AND alzheimer's disease OR alzheimer	Science Direct	85,605
neurofilament light AND tau protein AND beta amyloid AND blood OR plasma AND alzheimer's disease OR alzheimer	Pubmed	57,764
neurofilament light AND tau protein AND beta amyloid AND blood OR plasma AND alzheimer's disease OR alzheimer	Science Direct	85,364
atn alzheimer AND plasma biomarkers	Pubmed	7
atn alzheimer AND plasma biomarkers	Science Direct	46
neurofilament light AND biomarkers AND blood OR plasma AND alzheimer's disease OR alzheimer	Science Direct	85,605
neurofilament light AND tau protein AND beta amyloid AND blood OR plasma AND alzheimer's disease OR alzheimer	Pubmed	57,764

A análise dos dados, extraídos dos artigos selecionados, foi realizada de forma descritiva com o propósito de reunir o conhecimento produzido sobre o tema. Para a organização e análise dos dados, uma tabela foi elaborada para a coleta de dados contendo: título do artigo, periódico de publicação, ano de publicação e enfoque do estudo.

## **RESULTADOS**

A amostra final foi constituída por nove artigos científicos, selecionados através dos critérios de inclusão previamente estabelecidos, de acordo com a tabela 2.

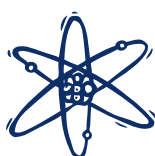
Dos oito artigos selecionados nesta pesquisa, a maioria foram estudos de coorte, sendo que



apenas três dos artigos foram estudos de caso. Destes, 62,5% foram publicados no ano de 2020, 12,5% foram publicados no ano de 2019, 12,5% no ano de 2018 e 12,5% no ano de 2016. Em todos os artigos pesquisados nota-se a atribuição de especificidade e sensibilidade dos biomarcadores utilizados.

**Tabela 2.** Artigos científicos, selecionados nas bases de dados Pubmed e Science Direct, sobre biomarcadores na DA.

Nome do artigo	Autor (ano)	Biomarcador	Método	Principais resultados
Plasma $\beta$ -amyloid in Alzheimer's disease and vascular disease	Janelidze et al., 2016	A $\beta$	SIMOA	Níveis de A $\beta$ no plasma são correlacionáveis com os níveis de A $\beta$ no LCR. Principalmente nos primeiros estágios de demência, os níveis de A $\beta$ 40 e 42 estão reduzidos em pacientes com DA.
Blood amyloid- $\beta$ oligomerization associated with neurodegeneration of Alzheimer's disease	Youn et al., 2019	A $\beta$	MDS-O A $\beta$	A oligomerização de A $\beta$ no sangue possivelmente pode causar um padrão de DA no cérebro. Atrofia cerebral em localizações específicas podem ser correlacionadas com o MDS-O A $\beta$ no plasma.
Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer's disease: a diagnostic performance and prediction modelling study using data from four prospective cohorts.	Karikari et al., 2020	Tau, p-Tau 181	SIMOA	Plasma p-Tau 181 pode diferenciar Alzheimer e Demência frontotemporal. p-Tau 181 plasmático aumenta no início da acumulação da patologia de tau.
Discriminative Accuracy of Plasma Phospho-tau 217 for Alzheimer disease vs Other Neurodegenerative Disorders	Palmqvist et al., 2020	Tau, p-Tau 217	SIMOA	p-Tau distinguiu DA com demência de outra doença neurodegenerativa.

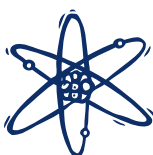




Blood and cerebrospinal fluid neurofilamento light differentially detect neurodegeneration in early Alzheimer's disease	Andersson et al., 2020	NfL	SIMOA	Mudanças significativas do NfL no plasma foram encontradas apenas nos pacientes com CCL e demência DA. A concentração de NfL no plasma pode ser durante os primeiros estágios dos sintomas da doença.
Plasma neurofilament light as a potencial biomarker of neurodegeneration in Alzheimer's disease	Lewczuk et al, 2018	NfL	SIMOA	Predisposição para concentrações maiores de NfL em pacientes em estágio inicial de demência se comparados com o estágio de CCL. A concentração elevada de NfL plasmático na DA precisa considerar a sua inespecificidade.
Pathway Analysis for Plasma $\beta$ -amyloid, Tau and Neurofilament Light (ATN) in World Trade Center Responders at Midlife	De Wolf et al., 2020	A $\beta$ , Tau, NfL	SIMOA	Níveis plasmáticos A $\beta$ -42 diminuíram ao longo do tempo nos sujeitos com demência de DA, podendo ser então um biomarcador inicial da DA. NfL e A $\beta$ -42 combinados podem identificar sujeitos com alto risco de DA em estágio pré-clínico.
Plasma tau, neurofilamento light chain and amyloid- $\beta$ levels and risk of dementia; a population-based cohort study	Kritikos et al., 2020	A $\beta$ , tau e NfL	SIMOA	Mulheres podem ter maior risco de níveis elevados da tauopatia; Amiloides de diferentes tipos podem exercer papéis distintos na progressão da DA.

## DISCUSSÃO

Os métodos de diagnósticos da DA, utilizados atualmente, apresentam alto custo financeiro e invasividade, dificultando o diagnóstico precoce e diferencial de outras doenças neurodegenerativas/neurológicas na prática clínica. Deste modo, utilizar de biomarcadores sanguíneos para o diagnóstico da DA pode proporcionar um excelente custo-benefício. Destarte, neste estudo foram realizadas considerações dos dados clínicos e laboratoriais acerca da viabilidade dos biomarcadores A $\beta$ , Tau e NfL



em detectar a progressão da DA no sangue.

### **Considerações sobre A $\beta$**

Janelidze e colaboradores (2016) mediram os níveis plasmáticos de A $\beta$  42 e A $\beta$  40 em três coortes com o objetivo de estabelecer se A $\beta$  42 e A $\beta$  40 plasmáticos poderiam ser biomarcadores úteis de DA. Desta forma, também avaliaram A $\beta$  40 e A $\beta$  42 no líquido cefalorraquidiano (LCR) para estabelecer se as alterações no plasma estão relacionadas à patologia da DA e a deposição de A $\beta$  em imagem cerebral, através de imagens por emissão de pósitrons (PET) e imagem de ressonância magnética (IRM).

Este estudo forneceu informações relevantes sobre A $\beta$  no sangue periférico, sugerindo que a patologia da DA pode ser encontrada no LCR anos antes de mudanças claras no sangue periférico. Ademais, o estudo correlacionou as elevações de A $\beta$  42 e A $\beta$  40 apenas no plasma com lesões da massa branca e participantes com micro sangramentos cerebrais, fornecendo a sugestão de que A $\beta$  40 e A $\beta$  plasmático parece estar ligado com doenças vasculares. Contudo, ainda que baixos níveis de A $\beta$  42 e A $\beta$  42/A $\beta$  40 no plasma estejam associados com deposição de amiloide cerebral, esses marcadores não significaram valor diagnóstico na DA. A inconsistência de dados disponíveis para conclusão definitiva dos níveis plasmáticos na doença, principalmente nos primeiros estágios de demência é um dos fatores que limitam este biomarcador para se tornar conclusivo no diagnóstico clínico da DA. Todavia, tais resultados se fazem necessários para serem comparados, refutados e até mesmo confirmados em futuros estudos.

Além da análise de A $\beta$  40 e A $\beta$  42 no plasma, existe ainda a forma de A $\beta$  oligomérico (OA $\beta$ ), a qual desempenha um papel importante na DA e, portanto, tem sido considerado um biomarcador



## *Estimulando pesquisadores*

promissor. A morfologia baseada em voxel (VBM) é um procedimento automatizado de análise volumétrica, utilizado para analisar as mudanças no volume das massas, cinzenta e branca, corticais.

Desta forma, Youn et al., (2019) verificaram em suas análises de VBM, que não houve nenhuma área que exibisse um aumento do volume cerebral relacionado aos níveis de MDS-OA $\beta$ , as mudanças de volumes significativos ocorreram na massa cinzenta cortical e na massa branca e os locais afetados com uma redução significativa em seu volume foram hipocampo bilateral, cíngulo posterior e áreas temporo parietais. Em contrapartida, para a análise do VBM no grupo DA foi encontrado a redução do volume de massa branca, no lobo temporal esquerdo, lobo parietal inferior e na área da ínsula.

Embora essas mudanças sejam equivalentes à atrofia cerebral em padrões apresentados na DA, os autores ressaltam que não houve a identificação se a oligomerização de A $\beta$  sanguínea foi relacionada à causa de atrofia cerebral na forma de DA. O objetivo deste estudo foi apontar a associação entre a polimerização de  $\beta$ -amiloide no plasma e as mudanças nas estruturas cerebrais.

Diante disso, é possível constatar que, os níveis de A $\beta$  plasmático pode ser um biomarcador promissor para detectar estágios de demência e para a progressão desses estágios na DA, possuindo potencial para diferenciar a patologia de possível doença vascular. Contudo, nota-se que as análises VBM podem evidenciar possíveis padrões de DA no cérebro, mas ainda não é notório o seu conhecimento sobre a oligomerização sanguínea de A $\beta$  ser a causa destes padrões.

Portanto, isto consiste em uma lacuna a ser preenchida por pesquisas futuras na detecção da DA, sob a ótica de novas perspectivas de conhecimento a respeito do biomarcador A $\beta$ , assim como a sua oligomerização na progressão da patologia da doença.



### **Considerações sobre Tau**

Karikari e colaboradores (2020), em um estudo de coorte, utilizaram como biomarcador a ser estudado a tau fosforilada na treonina 181 (p-tau181) que no LCR é um biomarcador altamente específico para a patologia da doença de Alzheimer. As concentrações de plasma p-tau181 foram comparadas com LCR e imagem por emissão de pósitrons (PET).

O ensaio sanguíneo de p-tau181 possibilitou a identificação da patologia de tau no cérebro, apresentando o aumento das concentrações do sangue p-tau181 em indivíduos com patologia  $\beta$  amilóide que eram tau PET-negativa. Plasma p-tau181 proporcionou alta precisão no diagnóstico para a DA nas quatro coortes independentes e apresentou alto desempenho para identificar DA em pacientes com estado amilóide cerebral desconhecido.

Em suma, p-tau181 sanguíneo, distinguiu a DA de várias outras doenças neurodegenerativas com alta performance e previu declínio cognitivo e atrofia hipocampal durante um período de um ano, sugerindo então, que a análise sanguínea de p-tau181 pode prever a progressão da doença. P-tau181 plasmático aumentaria durante os estágios iniciais da acumulação de tau, porém não demonstra maior elevação em casos em que a patologia tau é moderada a grave, sendo importante destacar que, plasma e soro, segundo os autores são igualmente apropriados para a análise sanguínea de p-tau181.

O objetivo destes autores era avaliar se o sangue p-tau181 poderia ser utilizado como um biomarcador para a DA e para predição de declínio cognitivo e atrofia hipocampal. Utilizaram de um estudo de espectrometria de massa, que salientou que o ensaio mede especificamente o terminal N de p-tau181, não reconhecendo, portanto, outras formas não fosforiladas de tau.



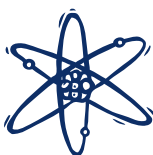
## *Estimulando pesquisadores*

Além disso, Palmqvist et al. (2020) teve como objetivo explorar a tau plasmática fosforilada na treonina 217 (p-tau217) para um biomarcador de diagnóstico para a DA através de um estudo de coorte. A precisão do plasma p-tau217 foi comparado com outro plasma chave, LCR, PET e ressonância magnética de imagem (IRM) para DA. Destaca-se que uma das coortes contou com participantes classificados de uma coorte de doadores antemortem-post-mortem.

Assim, plasma p-tau217 distinguiu DA diagnosticada clinicamente de outra doença neurodegenerativa e distinguiu participantes com DA neuropatologicamente definida de participantes sem diagnóstico de DA. Os autores apresentam ainda que p-tau217 possui uma precisão diagnóstica consideravelmente maior que em comparação com plasma p-tau181, NfL plasmático. Os níveis de p-tau217 plasmáticos foram consideravelmente maiores em portadores da mutação PSEN1, aumentaram com a idade em comparação com não portadores e aumentaram em 20 anos antes do início esperado para comprometimento cognitivo leve nos portadores da mutação.

Além disso, os níveis plasmáticos de p-tau217 estavam aumentados nos estágios pré-sintomáticos na DA esporádica e na DA autossômica dominante. Segundo os autores, os resultados podem corroborar que p-tau217 plasmático pode identificar DA pré-clínica. A correlação de plasma p-tau217 e a taupatologia através da análise no post mortem ou em vida, só estavam presentes em indivíduos que possuíam patologia de A $\beta$  óbvia, indicando que a elevação nos níveis plasmáticos de p-tau217 podem estar associados à patologia de A $\beta$ .

Os níveis de plasma p-tau217 elevaram-se na DA, mas não em doenças neurodegenerativas definidas por outros tipos de patologias cerebrais. Segundo os autores, a precisão de p-tau217 plasmático para diferenciar entre resultados normais e resultados anormais da varredura de tau-PET foram substancialmente maiores do que o biomarcador mais comumente utilizado, o LCR p-tau181.



## *Estimulando pesquisadores*

No primeiro estudo de coorte (p-tau181) responde de forma positiva ao objetivo deste estudo, ao demonstrar sugestões de que níveis de p-tau181, tanto no sangue quanto no plasma, podem detectar a progressão da DA no plasma, inclusive sugerindo ser um biomarcador promissor de detecção da doença em sua fase inicial capaz de distinguir a patologia de outras doenças neurodegenerativas. Como lacuna de conhecimento, estudos futuros podem esclarecer a(s) causa(s) de os níveis de p-tau181 não aumentarem mais em casos de tau moderada a grave e o que esta “estagnação” do biomarcador significa na taupatologia e/ou na DA.

O segundo estudo de coorte (p-tau217), mostra ser um promissor biomarcador no diagnóstico inicial da DA e em sua distinção se comparado a outras doenças neurodegenerativas. Estudos futuros poderão desvendar ainda, se a elevação dos níveis de p-tau217 plasmático estão relacionados com a A $\beta$  patológica e de que forma esta relação p-tau217+ A $\beta$  patológica podem ser detectadas. Bem como, se esta relação pode prever a progressão da DA.

### **Considerações sobre NfL**

Andersson e Colaboradores (2020) mediram as concentrações de NfL no LCR e no plasma, além de imagem de ressonância magnética e imagem por emissão de pósitrons (PET) em um estudo de coorte. Ademais, o estudo também coletou NfL no soro e no LCR de 40 camundongos para a testagem das hipóteses: se as concentrações de NfL se elevam no estágio inicial da doença no LCR ao invés do plasma; se a concentração de NfL no LCR teve aumento antes do ponto de tempo do que no soro dos camundongos; e se a correlação com a carga da placa amilóide cerebral é mais forte para NfL no LCR do que no soro de camundongos.



## *Estimulando pesquisadores*

Constataram então que, as concentrações de NfL no LCR foram significativamente elevadas em indivíduos cognitivamente intactos com patologia A $\beta$ , enquanto as alterações no plasma foram observadas em pacientes com comprometimento cognitivo leve. A concentração de NfL no LCR destes indivíduos cognitivamente intactos, foram associadas ao acúmulo de A $\beta$  no cérebro, mais difundido do que no NfL plasmático., sendo a concentração de NfL apenas no LCR associada à microestrutura da substância branca comprometida nos indivíduos cognitivamente intactos. Os autores sugerem então, que NfL no LCR constitui um biomarcador mais confiável de processo patológico neuroaxonal do que NfL no sangue na DA esporádica pré-clínica. De acordo com este estudo, a concentração de NfL no sangue é elevada mais tardiamente que do que no LCR, insinuando que NfL sanguíneo parece se originar do sistema nervoso central.

Já no estudo de Lewczuk et al., 2018 foi investigado se NfL plasmático pode ser considerado um biomarcador para a triagem da neurodegeneração na DA. Desta forma, foram descobertas informações sobre as concentrações elevadas em NfL plasmáticos nos participantes com DA no estágio demencial, em participantes com CCL suscetíveis a uma alta probabilidade de DA patológica subjacente, se comparados com os indivíduos controles que não possuem demências. Encontraram o desaparecimento da correlação do NfL com biomarcadores no LCR para a DA quando os grupos de diagnósticos foram avaliados de forma individual, demonstrando a falta de relação entre o biomarcador no LCR e a dinâmica da doença quando os primeiros sintomas da patologia aparecem.

Como limitação da avaliação dos resultados deste estudo, a relação das concentrações de NfL com a idade trazem consequências para a interpretação dos achados quando visando um diagnóstico. O estabelecimento de métricas de desempenho dessas concentrações de NfL para teste diagnóstico também são dependentes da idade.



## *Estimulando pesquisadores*

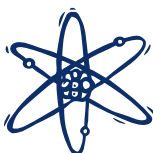
Portanto, o que podemos considerar no primeiro estudo (coorte) é que o Neurofilamento de cadeia leve teve alterações plasmáticas nos primeiros estágios sintomáticos da doença, não detectando, portanto, o início dela. Os autores não tinham como objetivo responder sobre a progressão da DA com este biomarcador, contudo, ainda que não se tenha percebido no plasma alguma alteração neste sentido, no LCR foi identificado que a concentração estava relacionada com a microestrutura da substância branca, comprometida em indivíduos cognitivamente intactos. Os resultados deste mesmo estudo com os camundongos revelaram que, tanto para LCR quanto para o soro as elevações de NfL estavam relacionadas com a progressão da doença no camundongo.

Neste sentido, de acordo com o segundo estudo apresentado, podemos perceber que a inconstância das concentrações plasmáticas de NfL, bem como, da interpretação dos resultados não fornece atualmente, uma direção clara a respeito deste biomarcador para a seleção de indivíduos acometidos pela neurodegeneração. Que NfL é um biomarcador promissor para estágios sintomáticos iniciais da DA é inegável, mas a especificidade deste biomarcador para a progressão da doença ainda não foi bem elucidada.

Entretanto, os estudos nos proporcionam informações relevantes a serem consideradas em futuras replicações, sem dúvidas estas limitações e variações apresentadas se fazem importantes para o estabelecimento de novos estudos para compreender a relação da microestrutura da substância branca com o NfL, bem como o que o NfL pode revelar sobre a relação DA versus substância branca.

### **Considerações sobre Ab, tau e NfL**

Kritikos et al., 2020 avaliou os marcadores plasmáticos A $\beta$ , Tau, NfL em uma coorte para





## *Estimulando pesquisadores*

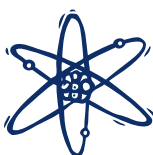
descrever o papel de A $\beta$  40 e A $\beta$  42 no modelo ATN (sendo A- deposição  $\beta$  amiloide; T- tauopatia; N- neurodegeneração). A $\beta$  40 apresenta ter uma função de ligação da proliferação da taupatologia com as mudanças neurodegenerativas. A $\beta$  40 e A $\beta$  42, embora estejam interligados, podem resultar em mudanças cognitivas apresentadas por A $\beta$  42, com uma deficiência cognitiva mais lenta inicialmente, através das mudanças na tauopatia, deposição amiloide e neurodegeneração. Embora, também possam ocorrer A $\beta$  40 liderando a tauopatia e neurodegeneração, devido ao acúmulo menos pronunciado de A $\beta$  42.

Demonstraram então, que alguns indivíduos podem desenvolver ou não e de formas diferentes os subtipos de A $\beta$ , ou seja, de forma relevante aborda a necessidade de um olhar atento aos papéis desempenhados por estes subtipos na patologia da DA. No entanto, diversas questões permanecem em aberto, como: de que forma um indivíduo pode ter um acúmulo maior de um subtipo A $\beta$  do que do outro? Quais as implicações para a DA? Quais são as características principais desses subtipos de A $\beta$ ? Como cada A $\beta$  se relaciona com NfL em particular, ou individualmente com Tau? Esses questionamentos são relevantes para algum achado na patologia da DA.

Em outro estudo, De Wolf et al., 2020 investigaram se as concentrações dos três marcadores (NfL, Tau e A $\beta$  40 e A $\beta$  42) estavam relacionadas com todas as causas secundárias de demências e demência por doença de Alzheimer.

Descobriu-se que durante o acompanhamento anual de 577 participantes, 549 deles desenvolveram demência (12%), com uma média de tempo desde a consulta inicial até o diagnóstico demencial de 6,7 anos. Dentre estes indivíduos, 374 foram diagnosticados com DA (68%) após uma média de 6,6 anos.

Possível DA e DA variante mista (vascular) foi diagnosticada em 75% dos participantes, 18%



## *Estimulando pesquisadores*

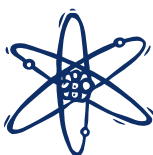
com demência vascular, demência de Parkinson ou algum tipo indeterminado de demência. Sendo que a média de acompanhamento em anos dos participantes que permaneceram vivos e livres de demência foi de 11,2 anos até 13,9 anos.

Uma concentração mais alta de NfL plasmático foi relacionado com um risco elevado de desenvolver demência por todas as causas e para demência da DA. Uma concentração superior de A $\beta$  42 plasmática foi relacionada com um risco menor de demência por todas as causas e para demência da DA. Bem como, a relação A $\beta$  42/ A $\beta$  40 foi fortemente relacionada ao risco do desenvolvimento de todas as causas de demências e demência da DA.

E ainda que, elevados níveis de NfL plasmático, baixos níveis de A $\beta$  42, independente de idade, sexo, educação, fatores de riscos cardiovasculares e ser portador de APOE e4, estão relacionados com um risco maior para o desenvolvimento de demência de todas as causas e demência da DA, O estudo dos níveis plasmáticos dos biomarcadores, demonstrou que houve um aumento estável de NfL nos participantes que desenvolveram demência da DA.

Os resultados sugerem que os níveis plasmáticos de NfL começam a aumentar 10 anos antes do diagnóstico de DA e que A $\beta$ 42 é um possível marcador do início da incubação da DA, e que níveis de NfL aumentados estão também ligados ao risco de demências vasculares e outras doenças neurodegenerativas.

Portanto, este estudo demonstra como A $\beta$  42, NfL demonstram ser promissores biomarcadores da demência na DA e que possivelmente podem apresentar a progressão do continuum da doença, enquanto A $\beta$ 40 e Tau ainda deixam lacunas sobre a sua assertividade para detecção inicial da patologia citada. Certamente, estudos futuros poderão trazer uma maior compreensão acerca destes biomarcadores e a sua efetiva participação na DA e na demência da DA.



## *Estimulando pesquisadores*

Cabe considerar ainda que a baixa quantidade de pesquisas existentes, acerca dos três biomarcadores quando analisados juntamente em amostras de sangue, representam as limitações deste estudo, bem como uma lacuna de conhecimento a ser preenchida por novas pesquisas sobre o modelo ATN sanguíneo.

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

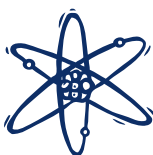
De acordo com os estudos apresentados nesta pesquisa, no momento não existem biomarcadores para a doença de Alzheimer altamente precisos para a detecção da progressão da doença. Embora muitas descobertas relevantes e importantes sobre o assunto tenham sido apresentadas, as inespecificidades, variâncias e dúvidas reforçam a necessidade de novos estudos. Haja vista serem necessários para o desenvolvimento de técnicas que aumentem a precisão e a sensibilidade dos biomarcadores, bem como a garantia de um diagnóstico claro e consistente. Para que, desta forma, seja possível facilitar a escolha dos tratamentos mais adequados corroborando com a entrega de uma melhor qualidade de vida aos pacientes.

### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

ALTUNA-AZKARGORTA, M.; MENDIOROZ-IRIARTE, M. Blood biomarkers in Alzheimer's disease. *Neurología (English Edition)*, 2020.

ANDERSSON, Emelie et al. Blood and cerebrospinal fluid neurofilament light differentially detect neurodegeneration in early Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, v. 95, p. 143-153, 2020.

BACHMAN, Alvin H. et al. Change point analyses in prodromal Alzheimer's disease. *Biomarkers in*



Neuropsychiatry, v. 3, p. 100028, 2020.

BEJANIN, Alexandre et al. Tau pathology and neurodegeneration contribute to cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Brain*, v. 140, n. 12, p. 3286-3300, 2017.

BRUNI, Amalia C.; BERNARDI, Livia; GABELLI, Carlo. From beta amyloid to altered proteostasis in Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews*, p. 101126, 2020.

DE WOLF, Frank et al. Plasma tau, neurofilament light chain and amyloid- $\beta$  levels and risk of dementia; a population-based cohort study. *Brain*, v. 143, n. 4, p. 1220-1232, 2020.

ERICA, Minos Kritikos Sean AP Clouston et al. Pathway Analysis for Plasma b-Amyloid, Tau and Neurofilament Light (ATN) in World Trade Center Responders at Midlife.

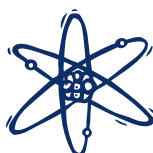
JANELIDZE, Shorena et al. Plasma  $\beta$ -amyloid in Alzheimer's disease and vascular disease. *Scientific reports*, v. 6, n. 1, p. 1-11, 2016.

KAMETANI, Fuyuki; HASEGAWA, Masato. Reconsideration of amyloid hypothesis and tau hypothesis in Alzheimer's disease. *Frontiers in neuroscience*, v. 12, p. 25, 2018.

KARIKARI, Thomas K. et al. Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer's disease: a diagnostic performance and prediction modelling study using data from four prospective cohorts. *The Lancet Neurology*, v. 19, n. 5, p. 422-433, 2020.

KHALIL, Michael et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nature Reviews Neurology*, v. 14, n. 10, p. 577-589, 2018.

LEWCZUK, Piotr et al. Plasma neurofilament light as a potential biomarker of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Alzheimer's research & therapy*, v. 10, n. 1, p. 1-10, 2018.



MATTSSON, Niklas et al. Association of plasma neurofilament light with neurodegeneration in patients with Alzheimer disease. *JAMA neurology*, v. 74, n. 5, p. 557-566, 2017.

PALMQVIST, Sebastian et al. Discriminative accuracy of plasma phospho-tau217 for Alzheimer disease vs other neurodegenerative disorders. *Jama*, v. 324, n. 8, p. 772-781, 2020.

PHILIP, Scheltens et al. Van der Flier Wiesje Maria. Alzheimer's disease. *The Lancet*, v. 388, n. 10043, p. 505-517, 2016.

SCHULTZ, Stephanie A. et al. Serum neurofilament light chain levels are associated with white matter integrity in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Neurobiology of disease*, v. 142, p. 104960, 2020.

SHIGEMOTO, Yoko et al. Gray matter structural networks related to 18F-THK5351 retention in cognitively normal older adults and early Alzheimer's disease patients. *Journal of Nuclear Medicine*, v. 61, n. supplement 1, p. 604-604, 2020.

TIWARI, Sneham et al. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *International journal of nanomedicine*, v. 14, p. 5541, 2019.

YOUN, Young Chul et al. Blood amyloid- $\beta$  oligomerization associated with neurodegeneration of Alzheimer's disease. *Alzheimer's research & therapy*, v. 11, n. 1, p. 40, 2019.

ZETTERBERG, Henrik. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease—An update. *Journal of neuroscience methods*, v. 319, p. 2-6, 2019.

