




Desregulação de proteínas associadas a doença de Alzheimer e seu diagnóstico clínico

Larissa Oliveira Guimarães¹, Juliana de Fatima da Conceição Veríssimo Lopes², Rebecca Nascimento da Silveira Gomes², Mariana dos Santos Machado³, Alex de Souza Borges⁴, Marcia Coutinho Alcazar⁵, Yoná Christina de Andrade Lopes⁶, Giovanna Vinagre Gruppi⁷, Gabriela Lima da Silva⁸

 <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n10p450-471>
Artigo recebido em 14 de Agosto e publicado em 04 de Outubro

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa caracterizada pelo acúmulo de proteínas beta-amiloides e tau, levando ao declínio cognitivo e demência. A disfunção do sistema lisossômico é um fator crítico na patogênese da doença, contribuindo para a acumulação de proteínas mal dobradas. A detecção precoce da DA é fundamental, e biomarcadores como proteína tau e A β têm se mostrado promissores para o diagnóstico em estágios iniciais. Assim, o objetivo deste trabalho é explorar a fisiopatologia da DA, com ênfase nas proteínas beta-amiloides e tau, e discutir as implicações diagnósticas e terapêuticas associadas a essas biomoléculas. A metodologia do estudo consistiu em uma revisão integrativa da literatura, com foco na DA e seus mecanismos patológicos. Inicialmente, foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed e BVS, resultando na identificação de 16 artigos na PubMed e 173 na BVS. Após a aplicação de filtros relacionados ao idioma (inglês e português), disponibilidade do texto completo e período de publicação (últimos 10 anos), foram selecionados 14 artigos para inclusão na revisão. Os resultados indicam que a deposição de placas β -amiloides e emaranhados neurofibrilares são características patológicas marcantes da DA. A γ -secretase, uma enzima crucial no processamento da proteína precursora amiloide, desempenha um papel central na formação de peptídeos β -amiloides, que estão associados à neurodegeneração. A discussão enfatiza a importância de intervenções terapêuticas direcionadas a essas proteínas para retardar a progressão da doença. Portanto, destaca-se a necessidade de novas estratégias diagnósticas e terapêuticas baseadas em uma compreensão aprofundada dos mecanismos celulares e moleculares da DA, visando melhorar a qualidade de vida dos pacientes e oferecer um manejo mais eficaz da condição.

Palavras-chave: Peptídeos beta-amiloides, Proteínas tau, Doença de Alzheimer.

Dysregulation of proteins associated with Alzheimer's disease and its clinical diagnosis

ABSTRACT

Alzheimer's Disease (AD) is a neurodegenerative condition characterized by the accumulation of beta-amyloid and tau proteins, leading to cognitive decline and dementia. Lysosomal system dysfunction is a critical factor in the pathogenesis of the disease, contributing to the buildup of misfolded proteins. Early detection of AD is crucial, and biomarkers such as tau protein and A β have shown promise for diagnosis in the early stages. Thus, the objective of this work is to explore the pathophysiology of AD, with an emphasis on beta-amyloid and tau proteins, and to discuss the diagnostic and therapeutic implications associated with these biomolecules. The study methodology consisted of an integrative literature review, focusing on AD and its pathological mechanisms. Initially, searches were conducted in the PubMed and BVS databases, resulting in the identification of 16 articles on PubMed and 173 on BVS. After applying filters related to language (English and Portuguese), full-text availability, and publication period (last 10 years), 14 articles were selected for inclusion in the review. The results indicate that the deposition of β -amyloid plaques and neurofibrillary tangles are hallmark pathological features of AD. γ -secretase, a crucial enzyme in the processing of amyloid precursor protein, plays a central role in the formation of β -amyloid peptides, which are associated with neurodegeneration. The discussion emphasizes the importance of therapeutic interventions targeting these proteins to slow the progression of the disease. Therefore, the need for new diagnostic and therapeutic strategies based on a deeper understanding of AD's cellular and molecular mechanisms is highlighted, aiming to improve the quality of life for patients and provide more effective management of the condition.

Keywords: Amyloid beta-peptides, Tau proteins, Alzheimer disease.

Instituição afiliada – Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio (CEUNSP)¹, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)², Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)³, Universidade Regional do Cariri (URCA)⁴, Universidad Nacional Ecológica⁵, Universidade Federal do Delta do Parnaíba (UFDPAR)⁶, Universidade de Rio Verde (UNIRV)⁷, Hospital Universitário de Grande Dourados (HUGD)⁸.

Autor correspondente: Larissa Oliveira Guimarães larissaguimaraesgmr@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma das condições neurodegenerativas mais prevalentes no mundo, especialmente entre a população idosa (Reitz; Brayne; Mayeux, 2011). Tal patologia caracteriza-se por um declínio progressivo e irreversível das funções cognitivas, com ênfase particular na memória, culminando em demência nos estágios avançados da doença (Burns; Iliffe, 2009).

Assim, a DA apresenta um grande impacto tanto para os pacientes quanto para os seus cuidadores e o sistema de saúde do país, devido à necessidade de cuidados prolongados e o comprometimento da autonomia dos indivíduos afetados (Alzheimer's Association, 2022). E, dado o aumento do envelhecimento populacional global, a relevância deste tema se intensifica, uma vez que a Doença de Alzheimer representa um dos maiores desafios de saúde pública no século XXI (Anjos *et al.*, 2017).

Do ponto de vista fisiopatológico, a doença de Alzheimer está associada ao acúmulo de oligômeros β -amilóide no cérebro. Esses oligômeros, influenciados por fatores genéticos e ambientais, desempenham um papel crucial na disfunção neuronal. Estudos indicam que o acúmulo de β -amilóide leva a disfunções sinápticas, que são inicialmente observadas como déficits cognitivos leves, especialmente na fase prodrômica da doença. Além disso, essas disfunções sinápticas estão fortemente associadas à desregulação da homeostase neural, o que contribui para a neurodegeneração progressiva (Selkoe; Hardy, 2016). O entendimento desses mecanismos é essencial para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas que possam retardar ou interromper a progressão da doença.

Fatores ambientais, como estilo de vida e exposição a toxinas, também parecem desempenhar um papel significativo na progressão da doença. Esses fatores podem influenciar a expressão gênica por meio de modificações epigenéticas, que afetam diretamente a formação de sinapses e a resposta neural adaptativa. As alterações epigenéticas de longa duração podem modificar permanentemente a atividade neuronal e a vulnerabilidade ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, incluindo a doença de Alzheimer (Li *et al.*, 2020). Isso ressalta a importância de considerar a interação entre genética e ambiente ao estudar a patogênese da doença.

Outro aspecto crítico na fisiopatologia da Doença de Alzheimer é a desregulação

da transmissão sináptica e da homeostase cerebral. A hiperexcitabilidade e o hipersincronismo cerebral resultantes dessa desregulação contribuem para a neurodegeneração. Essas alterações sinápticas levam à incapacidade dos pacientes de realizar atividades cotidianas básicas, comprometendo severamente sua qualidade de vida (Busche; Konnerth, 2016). Identificar e entender os mecanismos subjacentes a essas disfunções sinápticas é um passo importante no desenvolvimento de terapias que possam melhorar a funcionalidade sináptica e, assim, aliviar os sintomas da doença.

No que tange ao papel dos lisossomos, estes organelos são fundamentais para a manutenção da homeostase celular, uma vez que são responsáveis pela degradação e reciclagem de proteínas e outros componentes celulares. Na doença de Alzheimer, a disfunção do sistema lisossômico é um fator determinante para o acúmulo de proteínas mal dobradas, como as placas amiloides e os emaranhados de tau. A falha na função lisossomal resulta no acúmulo dessas proteínas tóxicas, exacerbando o processo de neurodegeneração (Bordi *et al.*, 2016). Portanto, a restauração da função lisossomal tem sido proposta como uma abordagem terapêutica promissora, que pode ajudar a reverter ou, pelo menos, retardar o progresso da doença.

Considerando a importância desses processos na fisiopatologia da Doença de Alzheimer, este trabalho tem como objetivo explorar detalhadamente o papel das proteínas envolvidas na DA. Além disso, serão discutidos os métodos de diagnóstico clínico atualmente disponíveis, com foco em como eles podem ser aprimorados para detecção precoce e manejo mais eficaz da doença. A justificativa para este estudo reside na necessidade urgente de novas estratégias terapêuticas e diagnósticas, que sejam baseadas no entendimento aprofundado dos mecanismos celulares e moleculares envolvidos no desenvolvimento da Doença de Alzheimer.

METODOLOGIA

A metodologia adotada neste estudo consistiu em uma revisão bibliográfica integrativa, com o objetivo de reunir e analisar as evidências científicas mais recentes sobre a doença de Alzheimer. Para garantir um levantamento abrangente e atualizado, foram utilizadas as bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed, amplamente reconhecidas pela qualidade e quantidade de artigos científicos indexados na área da saúde.

Estratégia de Busca

A busca foi realizada empregando os descritores “Doença de Alzheimer”, “Peptídeos beta-Amiloides”, “Proteínas tau”, “Diagnóstico Clínico” em combinação com operadores booleanos “AND” e “OR”, resultando na seguinte estratégia de busca: ("Doença de Alzheimer" OR "Alzheimer Disease") AND (Peptídeos beta-Amiloides OR Amyloid beta-Peptides) AND (Proteínas tau OR tau Proteins) AND ("Diagnóstico Clínico" OR "Clinical Diagnosis"). Para aumentar a precisão da busca, foram aplicados filtros relacionados ao idioma (inglês e português), a disponibilidade do texto (texto completo) e ao período de publicação (últimos 10 anos - 2014 a 2024), assegurando que os estudos revisados refletissem os avanços mais recentes na área.

Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão definidos para esta revisão foram:

- Tipo de Estudo: Artigos originais, revisões sistemáticas e meta-análises que tratassem especificamente de mecanismos patológicos da doença de Alzheimer, incluindo neuroinflamação, deposição de β -amilóide e tau, testes genéticos e estratégias diagnósticas.
- Tema Central: Estudos que abordassem diretamente os temas propostos nesta revisão, incluindo as interações entre o sistema lisossomal e a patogênese da Alzheimer, bem como o papel de biomarcadores e estratégias diagnósticas.
- Disponibilidade: Artigos com acesso ao texto completo.

Critérios de Exclusão

Os critérios de exclusão foram:

- Relevância do Conteúdo: Artigos que, após leitura do título e resumo, não abordassem diretamente o tema proposto, ou cujo enfoque fosse secundário à patologia da DA.
- Dados Insuficientes: Estudos com dados incompletos ou que não apresentassem resultados claros e conclusivos.
- Duplicidade: Estudos duplicados entre as bases de dados ou revisões com conteúdo repetido.

Processo de Seleção e Análise

Inicialmente, foram identificados 16 artigos na PubMed e 173 na BVS. Após o

processo de seleção e análise, foram incluídos 14 artigos para compor a presente revisão. A seleção foi realizada em três etapas:

1. Leitura dos Títulos: Nesta fase, foram excluídos artigos cujo foco não estava relacionado diretamente ao tema da DA ou seus mecanismos patológicos principais.
2. Leitura dos Resumos: Os resumos dos artigos selecionados foram avaliados para garantir a adequação ao tema central.
3. Leitura na Íntegra: Os artigos restantes foram lidos integralmente para verificar sua pertinência e contribuição científica para os tópicos abordados nesta revisão.

Síntese dos Resultados

Os artigos selecionados foram categorizados e analisados conforme os principais temas de interesse: neuroinflamação, deposição de proteínas β -amilóide e tau, e o uso de testes genéticos e biomarcadores para diagnóstico precoce da DA. As informações foram organizadas de forma crítica, comparando dados entre diferentes estudos, destacando consensos e divergências na literatura, bem como identificando lacunas no conhecimento que requerem estudos futuros.

RESULTADOS

Os resultados deste estudo reforçam a importância das proteínas associadas à doença de Alzheimer para a compreensão de sua fisiopatologia. A deposição de placas β -amiloides e emaranhados neurofibrilares compostos por proteína tau hiperfosforilada são as características patológicas mais marcantes da doença. A γ -secretase, também conhecida como "proteassoma da membrana", é uma enzima crucial envolvida no processamento da proteína precursora amiloide (APP). Esse complexo enzimático cliva mais de 150 substratos na membrana celular, incluindo a APP, cujo processamento resulta na formação de peptídeos β -amiloides ($A\beta$), que desempenham papel central na patogênese da DA (Luo; Wang; Hisatsune, 2024; Miao; Wolfe, 2024).

A γ -secretase, também conhecida como "proteassoma da membrana", é uma enzima central nesse processo, pois atua na clivagem de mais de 150 substratos, incluindo a proteína precursora amiloide (APP). A clivagem da APP pela γ -secretase gera o peptídeo β -amilóide, em particular a isoforma $A\beta_{42}$, que é altamente propensa à agregação, resultando na formação de placas amiloides no cérebro (Luo; Wang;

Hisatsune, 2024; Miao; Wolfe, 2024). A acumulação de A β 42 é um fator crítico na patogênese da DA, uma vez que essas placas amiloides desencadeiam uma série de eventos neurotóxicos que contribuem para a perda neuronal e o declínio cognitivo progressivo (Breijyeh; Karaman, 2020).

Além disso, estudos recentes apontam para o NGP 555, um modulador da γ -secretase, como uma intervenção terapêutica promissora. O NGP 555 é capaz de modificar a atividade da γ -secretase, reduzindo a produção de A β 42 sem afetar outras funções essenciais da enzima. Ensaios pré-clínicos em modelos de roedores mostraram que o NGP 555 diminuiu significativamente os níveis de A β 42 no líquido cefalorraquidiano (LCR), o que sugere seu potencial em reduzir a formação de placas amiloides e, possivelmente, retardar a progressão da DA (Hur, 2022). Essa abordagem oferece uma nova perspectiva para o tratamento da DA, dado que o A β 42 é um dos principais biomarcadores da progressão da doença e um alvo terapêutico crítico.

No contexto do diagnóstico, a detecção precoce da doença de Alzheimer é essencial para a implementação de intervenções terapêuticas mais eficazes. Os avanços na pesquisa de biomarcadores têm demonstrado que a combinação de β -amiloide e tau fosforilada (pTau) no líquido cefalorraquidiano (LCR) oferece alta precisão diagnóstica. As técnicas de imagem, como a ressonância magnética (RM) e a tomografia computadorizada (TC), também desempenham um papel importante no diagnóstico, permitindo a detecção de atrofia cerebral, especialmente em áreas como o hipocampo, que é uma das primeiras regiões afetadas pela doença (Van Maurik *et al.*, 2017). A combinação dessas abordagens contribui para uma detecção mais precisa e precoce da DA.

Estudos recentes têm destacado o desempenho superior dos biomarcadores pTau217, pTau181, A β 1-42 e A β 1-40 na detecção da DA. A pesquisa de Arranz *et al.* (2024) demonstrou que, ao utilizar a plataforma LUMIPULSE, um sistema avançado de ensaio imunológico, os biomarcadores A β 1-42 e A β 1-40 apresentaram excelente precisão diagnóstica, especialmente quando combinados com os níveis de pTau. A combinação entre A β e pTau aumenta a sensibilidade e especificidade no diagnóstico, sendo particularmente útil em fases iniciais da doença. Além disso, entre os ensaios testados, o pTau217 mostrou a maior precisão, seguido pela razão A β 1-42/A β 1-40 e

pTau181, o que reforça o valor desses biomarcadores na prática clínica (Ossenkoppele; Van Der Kant; Hansson, 2022).

Comprometimento Cognitivo Leve (CCL)

A doença de Alzheimer pode se manifestar muitos anos antes dos primeiros sinais clínicos evidentes, com estudos sugerindo que alterações patológicas no cérebro podem ocorrer até 10 anos antes do início dos sintomas perceptíveis. Esse período pré-clínico é marcado por mudanças sutis e graduais nas funções cognitivas e comportamentais, que muitas vezes passam despercebidas. Entre os sintomas iniciais mais comuns, destacam-se transtornos de julgamento, prejuízos de memória, alterações mentais e de personalidade, além de transtornos afetivos, como ansiedade e depressão. Esses sintomas podem ser leves no início, mas indicam o início de um processo neurodegenerativo que, se não identificado e tratado, pode evoluir para o quadro completo de demência associada à DA (Zeng *et al.*, 2024).

Um dos primeiros sinais do processo neurodegenerativo é o Comprometimento Cognitivo Leve (CCL), que é frequentemente considerado um estado de transição entre o envelhecimento cognitivo normal e a demência em estágio inicial. O CCL é caracterizado pela presença de déficits cognitivos mais acentuados do que o esperado para a idade do indivíduo, mas que ainda não comprometem de forma significativa as atividades da vida diária. O diagnóstico precoce do CCL é essencial, pois ele pode marcar o início da DA em muitos pacientes. Estudos mostram que indivíduos com CCL apresentam um risco significativamente maior de desenvolver DA, especialmente se forem observados déficits específicos de memória, uma vez que esses são preditores robustos de conversão para demência (Van Maurik *et al.*, 2017).

Para o diagnóstico inicial do CCL, é fundamental uma avaliação médica detalhada que leve em consideração o histórico do paciente, seus sintomas e o impacto desses sintomas nas atividades diárias. O exame clínico, acompanhado de uma anamnese cuidadosa, pode identificar sinais precoces de declínio cognitivo. No entanto, para uma avaliação mais precisa e objetiva, os testes neuropsicológicos são amplamente utilizados. Esses testes avaliam várias áreas da função cognitiva, incluindo memória, linguagem, habilidades visuoespaciais e funções executivas, que são frequentemente comprometidas no início da DA (Zeng *et al.*, 2024). A avaliação neuropsicológica permite

quantificar o grau de comprometimento cognitivo e oferece uma base sólida para o acompanhamento da progressão da doença.

Os testes mais comumente utilizados incluem o Mini Exame do Estado Mental (MMSE), que avalia aspectos gerais da cognição, e testes mais específicos, como o Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT), que avalia a memória verbal. Além disso, testes que avaliam funções executivas, como o Teste de Trilhas (Trail Making Test) e o Teste de Stroop, também são importantes na detecção de déficits em fases iniciais da doença. A combinação dessas ferramentas permite não apenas o diagnóstico precoce do CCL, mas também a monitorização do curso da doença, fornecendo informações valiosas para intervenções terapêuticas (Van Maurik *et al.*, 2017).

O reconhecimento precoce do CCL é crucial, pois abre a possibilidade de intervenções mais eficazes e oportunas. Intervenções farmacológicas e não farmacológicas, como mudanças no estilo de vida, estimulação cognitiva e atividades físicas, têm mostrado benefícios em retardar a progressão do declínio cognitivo. Embora não haja cura para a DA, a identificação precoce de indivíduos em risco pode melhorar a qualidade de vida e atrasar o surgimento de sintomas mais graves, dando mais tempo para a implementação de estratégias de cuidado e manejo (Livingston *et al.*, 2017).

Declínio Cognitivo Subjetivo (DCS)

O Declínio Cognitivo Subjetivo (DCS) é uma condição em que o indivíduo percebe uma redução em suas habilidades cognitivas, como memória ou concentração, mesmo que testes objetivos não demonstrem déficits cognitivos mensuráveis, como no Comprometimento Cognitivo Leve (CCL). Essa percepção subjetiva é muitas vezes ignorada por pacientes e profissionais de saúde, mas estudos têm mostrado que ela pode ser um importante indicador precoce do risco de desenvolvimento da Doença de Alzheimer. O DCS não é apenas uma queixa psicológica ou emocional, mas pode refletir mudanças neurobiológicas subjacentes que, com o tempo, podem evoluir para déficits cognitivos mais evidentes e progressivos (Jessen *et al.*, 2014).

A relação entre o DCS e a DA foi investigada em diversos estudos, com evidências crescentes de que indivíduos que relatam DCS apresentam maior risco de desenvolver a DA. Um estudo realizado por Slot *et al.* (2019) mostrou que indivíduos que relatam declínio cognitivo subjetivo apresentam uma probabilidade significativamente maior de

progredir para comprometimento cognitivo leve e, posteriormente, para demência. Esses achados são especialmente relevantes porque o DCS pode ser uma manifestação precoce da neurodegeneração associada à DA, mesmo antes que os marcadores clínicos e cognitivos sejam detectáveis por meio de exames neuropsicológicos padrão.

A identificação do DCS como um fator de risco para a DA oferece uma oportunidade única para intervenção precoce. Indivíduos que relatam DCS podem se beneficiar de monitoramento regular e avaliações mais aprofundadas, incluindo exames de imagem cerebral, como tomografia por emissão de pósitrons (PET) para detectar placas amiloides, ou análise de biomarcadores no líquido cefalorraquidiano (LCR), como o beta-amiloide e a proteína tau. Estudos mostram que a combinação desses exames com a avaliação subjetiva do paciente pode melhorar a precisão diagnóstica e prever a progressão para estágios mais avançados da doença (Perrotin *et al.*, 2017).

Embora o DCS ainda seja um campo em desenvolvimento, sua importância como um indicador precoce de neurodegeneração não deve ser subestimada. Intervenções não farmacológicas, como estimulação cognitiva, mudanças no estilo de vida e acompanhamento psicológico, têm sido sugeridas como possíveis estratégias para mitigar o impacto do DCS e retardar a progressão para o CCL ou DA. A implementação de tais estratégias em indivíduos com DCS pode oferecer uma janela terapêutica para atrasar o início dos sintomas mais graves da DA e melhorar a qualidade de vida desses pacientes (Rabin; Smart; Amariglio, 2017).

Assim, o DCS, para além da percepção subjetiva de perda cognitiva, representa uma fase de risco potencialmente modificável no continuum da doença de Alzheimer, tornando sua detecção e monitoramento fundamentais para intervenções precoces. Profissionais de saúde devem estar atentos a queixas de DCS e considerar essas percepções subjetivas como parte integrante da avaliação do risco de DA.

Proteína tau fosforilada (pTau)

A proteína tau desempenha um papel crucial na estabilização dos microtúbulos nos axônios dos neurônios, auxiliando no transporte intracelular de nutrientes e organelas essenciais para a manutenção da célula nervosa. No entanto, na Doença de Alzheimer, a tau sofre modificações patológicas, transformando-se em sua forma fosforilada (pTau) e, posteriormente, em sua forma hiperfosforilada, que perde sua

função estabilizadora e começa a se agregar dentro dos neurônios. Essa alteração patológica da tau resulta na formação dos emaranhados neurofibrilares, uma das principais características neuropatológicas da DA e de outras taupatias, que incluem várias doenças neurodegenerativas marcadas pela deposição insolúvel da proteína tau (Zuniga G *et al.*, 2024).

A hiperfosforilação da tau está associada à disfunção dos neurônios e à morte celular, contribuindo para o declínio cognitivo observado na DA. Esse processo pode ser descrito como um dos marcos da progressão da doença, no qual os emaranhados neurofibrilares se acumulam inicialmente no córtex entorrinal e hipocampo, áreas cruciais para a memória, e, posteriormente, espalham-se para outras regiões do cérebro. Esses emaranhados estão diretamente relacionados à severidade do comprometimento cognitivo, à medida que a doença avança (Tiwari *et al.*, 2019).

Um dos avanços mais significativos no diagnóstico precoce da DA é a detecção da pTau no líquido cefalorraquidiano (LCR). Estudos mostram que níveis elevados de pTau no LCR estão fortemente associados à presença de emaranhados neurofibrilares no cérebro. Esses níveis aumentados de pTau, quando medidos em conjunto com a proteína beta-amiloide (A β), proporcionam uma maior precisão diagnóstica, permitindo diferenciar a DA de outras formas de demência. A combinação desses dois biomarcadores melhora substancialmente a capacidade de prever o desenvolvimento da DA, especialmente em pacientes na fase de comprometimento cognitivo leve (Alzheimer's Association Report, 2020).

Com o progresso das técnicas de imagem, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET) específica para tau, e dos avanços laboratoriais na detecção de biomarcadores, como pTau, a medicina tem conseguido diagnosticar a DA em fases muito precoces, antes mesmo do surgimento de sintomas clínicos significativos. Isso não apenas permite um acompanhamento mais próximo dos pacientes, mas também abre portas para intervenções terapêuticas mais eficazes, visando retardar ou até prevenir a progressão da doença. Ensaios clínicos atuais já estão explorando a possibilidade de utilizar inibidores da fosforilação da tau como uma abordagem terapêutica promissora para tratar ou prevenir a DA (Alzheimer's Association Report, 2020).

Proteína beta-amiloide (A β)

As placas amiloides, formadas pela agregação de proteínas beta-amiloide ($A\beta$), se acumulam entre os neurônios, contribuindo significativamente para a neurodegeneração característica da doença. $A\beta$ é um fragmento proteico derivado do processamento da proteína precursora amiloide (APP), e sua deposição no cérebro é um dos eventos neuropatológicos mais precoces na DA. A acumulação de $A\beta$ ocorre muitos anos antes do aparecimento dos sintomas clínicos, o que sugere que intervenções terapêuticas direcionadas para essa proteína podem ser eficazes na prevenção ou no retardamento da progressão da doença (Zott *et al.*, 2019).

A medição dos níveis de $A\beta$ no líquido cefalorraquidiano (LCR) é atualmente um dos métodos mais confiáveis para o diagnóstico precoce da DA. A redução dos níveis de $A\beta_{1-42}$ no LCR, devido ao seu sequestro nas placas amiloides do cérebro, é um dos biomarcadores mais bem estabelecidos para a identificação da DA em estágio inicial. Além disso, a combinação de $A\beta$ com outros biomarcadores, como a proteína tau fosforilada (pTau), oferece uma maior precisão no diagnóstico, permitindo distinguir a DA de outras condições neurodegenerativas (Alzheimer's Association Report, 2020).

O acúmulo de $A\beta$ precede os sintomas clínicos da DA, como comprometimento cognitivo leve e declínio cognitivo progressivo. Isso coloca a $A\beta$ como um alvo prioritário em estudos de intervenções preventivas. Ensaios clínicos que investigam agentes terapêuticos, como anticorpos monoclonais dirigidos contra $A\beta$, têm mostrado potencial na redução das placas amiloides no cérebro, embora a correlação entre essa redução e a melhora clínica ainda esteja sendo debatida. O objetivo dessas terapias é retardar a progressão da doença antes que os sintomas se tornem evidentes, oferecendo uma janela terapêutica em pacientes na fase pré-clínica ou no início da doença (Sperling *et al.*, 2020).

Avanços no entendimento da biologia da $A\beta$ também abriram novas possibilidades para o desenvolvimento de biomarcadores de imagem, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET) amiloide, que permite visualizar diretamente a presença de placas amiloides no cérebro vivo. Essas ferramentas diagnósticas, em combinação com a medição de $A\beta$ no LCR, são essenciais para identificar indivíduos com maior risco de desenvolver DA e para monitorar a eficácia de terapias experimentais em estudos clínicos (Breijyeh; Karaman, 2020).

Diagnóstico por imagem

Entre os métodos mais utilizados estão a tomografia por emissão de pósitrons (PET) e a ressonância magnética (RM). As proteínas beta-amiloide ($A\beta$) e tau fosforilada (pTau), biomarcadores fundamentais da DA, podem ser detectadas por meio da PET, ajudando a estabelecer a presença dessas proteínas no cérebro, o que está diretamente associado à progressão da doença (Alzheimer's Association Report, 2020; Schilling *et al.*, 2022).

A tomografia por emissão de pósitrons pode ser dividida em dois principais tipos: PET amiloide e PET FDG (fluorodeoxiglicose). A PET amiloide utiliza traçadores específicos para identificar os depósitos de beta-amiloide no cérebro, um dos primeiros sinais neuropatológicos da DA. Estudos demonstram que a presença de depósitos amiloides pode ser detectada anos antes do surgimento de sintomas clínicos, permitindo um diagnóstico precoce (Lane; Hardy; Schott, 2017). Por outro lado, a PET FDG é utilizada para avaliar a atividade metabólica cerebral, captando a redução na captação de glicose em áreas específicas, como o córtex parietal e o lobo temporal, regiões fortemente impactadas na DA (Ossenkoppele *et al.*, 2016). A redução do metabolismo da glicose nessas áreas está associada ao comprometimento cognitivo e à degeneração neuronal (Geijselaers *et al.*, 2017).

A ressonância magnética também desempenha um papel importante no diagnóstico da DA. Este método de imagem permite a detecção de atrofia cerebral, especialmente no hipocampo, uma região crítica para a memória que sofre danos significativos nos estágios iniciais da doença (Schilling *et al.*, 2022). A atrofia no lobo temporal medial, incluindo o hipocampo e o córtex entorrinal, é frequentemente utilizada como marcador radiológico para a DA, ajudando a diferenciar a doença de outras formas de demência (Lane; Hardy; Schott, 2017).

Além da RM convencional, a Imagem por Ressonância Magnética Funcional (fMRI) tem sido cada vez mais usada para estudar a conectividade funcional do cérebro em pacientes com DA. A fMRI permite a visualização das interações funcionais entre diferentes regiões cerebrais durante o repouso ou a execução de tarefas cognitivas. Alterações nos padrões de conectividade cerebral em redes como a Rede de Modo Padrão (Default Mode Network) foram identificadas em indivíduos com

comprometimento cognitivo leve e DA, sugerindo que a fMRI pode ser uma ferramenta útil para identificar alterações funcionais precoces na DA (Promteangtrong *et al.*, 2015).

Neuroinflamação

A neuroinflamação é uma resposta inflamatória do cérebro fortemente associada à progressão da doença de Alzheimer. Ela envolve múltiplos mediadores inflamatórios, como citocinas pró-inflamatórias, que exacerbam os danos neuronais e a deposição de proteínas tóxicas, como o β -amilóide e a proteína tau fosforilada. Estudos indicam que a neuroinflamação desempenha um papel central na patogênese da DA, influenciando a progressão dos déficits cognitivos e a disfunção neuronal (Heneka *et al.*, 2015; Heppner; Ransohoff; Becher, 2015).

Entre as citocinas pró-inflamatórias, a IL-1 β destaca-se por seu papel na amplificação da resposta inflamatória dos astrócitos, células gliais responsáveis pela manutenção da homeostase do sistema nervoso central e pela modulação da inflamação cerebral. Em resposta à IL-1 β , os astrócitos entram em um estado reativo, aumentando a produção de moléculas inflamatórias que exacerbam os danos neuronais e contribuem para o agravamento da DA (Lopez-Rodriguez *et al.*, 2021).

Os astrócitos desempenham funções críticas na regulação do ambiente sináptico e na resposta inflamatória, e essas células sofrem alterações em pacientes com DA. Estudos recentes destacam a desregulação de receptores purinérgicos, como o P2Y1, nos astrócitos de indivíduos com DA, o que compromete suas funções normais e contribui para a progressão da doença. O receptor P2Y1, envolvido na modulação da sinalização intracelular dos astrócitos, é fundamental para a resposta neuroinflamatória. Quando desregulado, ele intensifica a ativação astrocitária, promovendo um ciclo de inflamação crônica e neurodegeneração (Luo; Wang; Hisatsune, 2024).

Em condições de inflamação sistêmica aguda, os astrócitos apresentam uma resposta inflamatória exacerbada quando expostos à IL-1 β , o que agrava a disfunção neuronal. Essa ativação excessiva dos astrócitos leva à liberação de citocinas e quimiocinas adicionais, criando um ambiente inflamatório que afeta diretamente a plasticidade sináptica e a comunicação neuronal. Esse fenômeno não só contribui para a deterioração das funções cognitivas, mas também intensifica o processo neurodegenerativo associado à DA (Heneka *et al.*, 2015).

A interação entre inflamação sistêmica e neuroinflamação é um fator crítico para o avanço da DA. A exposição repetida a agentes inflamatórios sistêmicos pode exacerbar a ativação da microglia e dos astrócitos, resultando em um ciclo de retroalimentação inflamatória que acelera a progressão da doença. Assim, o manejo da neuroinflamação e da inflamação sistêmica pode representar uma via promissora para novas abordagens terapêuticas na DA, visando à redução dos danos neuronais e à preservação das funções cognitivas (Farfara D *et al.*, 2015).

Testes genéticos

Testes genéticos têm desempenhado um papel crucial na identificação de indivíduos com mutações associadas à doença de Alzheimer, permitindo tanto a detecção precoce em casos familiares quanto a avaliação do risco genético em casos esporádicos. Mutações em genes como APP, PSEN1, e PSEN2 estão fortemente associadas à forma familiar da DA, que tende a se manifestar precocemente. Esses testes são fundamentais para o diagnóstico diferencial e aconselhamento genético em famílias com histórico da doença (Mendez, 2019).

Além das mutações em genes causadores da forma familiar da DA, o alelo APOE4 tem sido identificado como o maior fator de risco genético para a forma esporádica da doença, que representa a grande maioria dos casos. Portadores do alelo APOE4 possuem um risco aumentado de desenvolver DA, e esse risco é dependente do número de cópias do alelo. Indivíduos com uma cópia (heterozigotos) de APOE4 apresentam risco aumentado de duas a três vezes, enquanto aqueles com duas cópias (homozigotos) possuem um risco até 12 vezes maior (Lane; Hardy; Schott, 2017). Entretanto, a presença do alelo APOE4 não garante o desenvolvimento da doença, sugerindo que interações com fatores ambientais e outros genes modulam o risco global (Ojopi; Bertocini; Dias Neto, 2004).

A utilidade dos testes genéticos para APOE e outros fatores de risco em casos esporádicos da DA é, no entanto, limitada. Embora o teste para APOE4 possa informar sobre o risco de desenvolvimento da doença, ele não é conclusivo para o diagnóstico, uma vez que muitos indivíduos portadores de APOE4 nunca desenvolvem DA, e muitos pacientes com DA não possuem esse alelo. Dessa forma, o uso de testes genéticos para APOE deve ser realizado com cautela e geralmente é reservado para fins de pesquisa ou

em contextos clínicos onde haja aconselhamento genético apropriado (Riedel; Thompson; Brinton., 2016).

Além do APOE4, novas pesquisas têm identificado outros genes de risco, como TREM2, CLU, PICALM, e BIN1, que podem influenciar a suscetibilidade à DA esporádica. O desenvolvimento de painéis de testes genéticos que incluam esses genes pode aprimorar a capacidade de prever o risco e compreender melhor os mecanismos subjacentes à doença. Contudo, o uso clínico desses testes ainda requer mais estudos para validar sua aplicabilidade e utilidade na prática (Karch; Cruchaga; Goate, 2014).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho teve como objetivo principal explorar a fisiopatologia da Doença de Alzheimer, com ênfase nas proteínas beta-amiloides e tau, e discutir as implicações diagnósticas e terapêuticas associadas a essas biomoléculas. A análise da literatura recente permitiu uma compreensão mais aprofundada dos mecanismos patológicos envolvidos na DA, destacando a importância da detecção precoce e do monitoramento de biomarcadores como pTau e A β . A contribuição acadêmica deste estudo reside na síntese de informações relevantes que podem servir como base para futuras investigações e intervenções clínicas, além de oferecer um panorama atualizado sobre as abordagens diagnósticas disponíveis.

Os objetivos propostos foram cumpridos de maneira satisfatória, uma vez que o trabalho não apenas revisou os principais biomarcadores associados à DA, mas também discutiu a relevância do Declínio Cognitivo Subjetivo e do Comprometimento Cognitivo Leve como indicadores precoces da doença. A identificação de alterações patológicas que podem ocorrer anos antes do surgimento dos sintomas clínicos é um achado significativo, que reforça a necessidade de estratégias de intervenção precoce. Os resultados obtidos indicam que a combinação de biomarcadores, especialmente pTau e A β , melhora a precisão diagnóstica e pode facilitar a diferenciação da DA em relação a outras demências, contribuindo para um manejo mais eficaz dos pacientes.

Para o futuro, é essencial que novas pesquisas se concentrem na validação de biomarcadores emergentes e na exploração de intervenções terapêuticas que visem não apenas o tratamento dos sintomas, mas também a modificação do curso da doença. A implementação de estudos longitudinais que acompanhem pacientes em estágios



iniciais da DA pode fornecer dados valiosos sobre a progressão da doença e a eficácia de intervenções precoces. Além disso, a integração de tecnologias de imagem avançadas e a análise de dados genéticos e epigenéticos podem abrir novas perspectivas para a compreensão da DA e para o desenvolvimento de tratamentos personalizados.

Por fim, recomenda-se que futuras investigações considerem a inclusão de uma abordagem multidisciplinar, envolvendo neurologistas, psiquiatras, geriatras e profissionais de saúde mental, para garantir uma avaliação abrangente e um manejo holístico dos pacientes. A promoção de políticas públicas que incentivem a pesquisa e o desenvolvimento de programas de apoio a pacientes e cuidadores é igualmente crucial. Somente por meio de um esforço colaborativo e contínuo será possível avançar na luta contra a Doença de Alzheimer, oferecendo esperança e melhor qualidade de vida para milhões de pessoas afetadas por essa condição.

REFERÊNCIAS

- ALZHEIMER'S ASSOCIATION REPORT. 2020 Alzheimer's Disease Facts and Figures. **Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association**, [s. l.], v. 16, n. 3, p. 391-460, 2020. DOI: 10.1002/alz.12068.
- ALZHEIMER'S ASSOCIATION REPORT. 2022 Alzheimer's Disease Facts and Figures. **Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association**, [s. l.], v. 18, n. 4, p. 700-789, mar. 2022. DOI: 10.1002/alz.12638.
- ANJOS, Karla Ferraz dos *et al.* Homem cuidador familiar de idosa com doença de Alzheimer. **Saúde e Pesquisa**, Maringá, v. 10, n. 2, p. 317-324, maio/ago. 2017. DOI: 10.177651/1983-1870.2017v10n2p317-324.
- ARRANZ, Javier *et al.* Diagnostic performance of plasma pTau 217, pTau 181, A β 1–42 and A β 1–40 in the LUMIPULSE automated platform for the detection of Alzheimer disease. **Research Square**, [s. l.], dez. 2023. DOI: 10.21203/rs.3.rs-3725688/v1.
- BREIJYEH, Zeinab; KARAMAN, Rafik. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. **Molecules**, [s. l.], v. 25, n. 24, p. 5789, dez. 2020. DOI: 10.3390/molecules25245789.
- BORDI, Matteo *et al.* Autophagy flux in CA1 neurons of Alzheimer hippocampus: increased induction overburdens failing lysosomes to propel neuritic dystrophy. **Autophagy**, [s. l.], v. 12, n. 12, p. 2467-2483, dez. 2016. DOI: 10.1080/15548627.2016.1239003.
- BURNS, Alistair; ILIFFE, Steve. Alzheimer's disease. **BMJ Clinical Research**, [s. l.], v. 338, p. b158, fev. 2009. DOI: 10.1136/bmj.b158.
- BUSCHE, Marc Aurel; KONNERTH, Arthur. Impairments of neural circuit function in Alzheimer's disease. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, [s. l.], v. 371, n. 1700, p. 20150429, ago. 2016. DOI: 10.1098/rstb.2015.0429.
- FARFARA, D. *et al.* Low-Level Laser Therapy Ameliorates Disease Progression in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. **Journal of Molecular Neuroscience**, [s. l.], v. 55, p. 430-436, 2015. DOI: 10.1007/s12031-014-0354-z.
- GEIJSELAERS, Stefan L. C. *et al.* Association of Cerebrospinal Fluid (CSF) Insulin with Cognitive Performance and CSF Biomarkers of Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, [s. l.], v. 61, n. 1, p. 309-320, nov. 2017. DOI: 10.3233/jad-170522.
- HENEKA, Michael T. *et al.* Neuroinflammation in Alzheimer's disease. **The Lancet: Neurology**, [s. l.], v. 14, n. 4, p. 388-405, abr. 2015. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)70016-5.
- HEPPNER, Frank L.; RANSOHOFF, Richard; BECHER, Burkhard. Immune attack: the role of

inflammation in Alzheimer disease. **Nature Reviews. Neuroscience**, [s. l.], v. 16, n. 6, p. 358-372, jun. 2015. DOI: 10.1038/nrn3880.

HUR, Ji-Yeun. γ -Secretase in Alzheimer's disease. **Experimental & Molecular Medicine**, [s. l.], v. 54, p. 433-446, abr. 2022. DOI: 10.1038/s12276-022-00754-8.

JESSEN, Frank *et al.* A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association**, [s. l.], v. 10, n. 6, p. 844-852, nov. 2014. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.01.001.

KARCH, Celeste M.; CRUCHAGA, Carlos; GOATE, Alison. Alzheimer's Disease Genetics: From the bench to the clinic. **Neuron**, [s. l.], v. 83, n. 1, p. 11-26, jul. 2014. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.05.041.

LANE, C. A.; HARDY, J.; SCHOTT, J. M. Alzheimer's disease. **European Journal of Neurology**, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 59-70, set. 2017. DOI: 10.1111/ene.13439.

LI, Liping *et al.* Reduction of Tet2 exacerbates early stage Alzheimer's pathology and cognitive impairments in 2xTg-AD mice. **Human Molecular Genetics**, [s. l.], v. 29, n. 11, p. 1833-1852, jun. 2020. DOI: 10.1093/hmg/ddz282.

LIVINGSTON, Gill *et al.* Dementia prevention, intervention, and care. **The Lancet**, [s. l.], v. 390, n. 10113, p. 2673-2734, dez. 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6.

LOPEZ-RODRIGUEZ, Ana Belen *et al.* Acute systemic inflammation exacerbates neuroinflammation in Alzheimer's disease: IL-1 β drives amplified responses in primed astrocytes and neuronal network dysfunction. **Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association**, [s. l.], v. 17, n. 10, p. 1735-1755, out. 2021. DOI: 10.1002/alz.12341.

LUO, Shan; WANG, Yifei; HISATSUNE, Tatsuhiro. P2Y1 receptor and neuroinflammation. **Neural Regeneration Research**, [s. l.], v. 20, n. 2, p. 440-453, mai. 2024. DOI: 10.4103/NRR.NRR-D-23-02103.

MENDEZ, Mario F. Early-onset Alzheimer's Disease and Its Variants. **Continuum**, Minneapolis, v. 25, n. 1, p. 34-51, fev. 2019. DOI: 10.1212/CON.0000000000000687.

MIAO, Yinglong; WOLFE, Michael S. Emerging structures and dynamic mechanisms of γ -secretase for Alzheimer's disease. **Neural Regeneration Research**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 174-180, mar. 2024. DOI: 10.4103/NRR.NRR-D-23-01781.

MORMINO, Elizabeth C. *et al.* Polygenic risk of Alzheimer disease is associated with early- and late-life processes. **Neurology**, [s. l.], v. 87, n. 5, p. 481-488, ago. 2016. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002922.

OJOPI, Elida P. Benquique; BERTONCINI, Alexandre Bruno; DIAS NETO, Emmanuel.



Apolipoproteína E e a doença de Alzheimer. **Archives of Clinical Psychiatry**, São Paulo, v. 31, n. 1, p. 26-33, 2004. DOI: 10.1590/S0101-60832004000100005.

OSSENKOPPELE, Rik *et al.* Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease. **Brain**, [s. l.], v. 139, n. 5, p. 1551-1567, maio 2016. DOI: 10.1093/brain/aww027.

OSSENKOPPELE, Rik; VAN DER KANT, Rik; HANSSON, Oskar. Tau biomarkers in Alzheimer's disease: towards implementation in clinical practice and trials. **The Lancet Neurology**, [s. l.], v. 21, n. 8, p. 726-734, ago. 2022. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00168-5.

PERROTIN, Audrey *et al.* Subjective cognitive decline in cognitively normal elders from the community or from a memory clinic: Differential affective and imaging correlates. **Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association**, [s. l.], v. 13, n. 5, p. 550-560, maio 2017. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.08.011.

PROMTEANGTRONG, Chetsadaporn *et al.* Multimodality Imaging Approach in Alzheimer disease. Part I: Structural MRI, Functional MRI, Diffusion Tensor Imaging and Magnetization Transfer Imaging and Magnetization Transfer Imaging. **Dementia & Neuropsychologia**, [s. l.], v. 9, n. 4, p. 318-329, dez. 2015. DOI: 10.1590/1980-57642015DN94000318.

RABIN, Laura A.; SMART, Colette M.; AMARIGLIO, Rebecca E. Subjective Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer's Disease. **Annual Review of Clinical Psychology**, [s. l.], v. 13, p. 369-396, maio 2017. DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-032816-045136.

REITZ, Christiane; BRAYNE, Carol; MAYEUX, Richard. Epidemiology of Alzheimer disease. **Nature Reviews Neurology**, [s. l.], v. 7, n. 3, p. 137-152, mar. 2011. DOI: 10.1038/nrneurolo.2011.2.

RIEDEL, Brandlyn C.; THOMPSON, Paul M.; BRINTON, Roberta Diaz. Age, APOE and sex: Triad of risk of Alzheimer's disease. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, [s. l.], v. 160, p. 134-147, jun. 2016. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.03.012.

SCHILLING, Lucas Porcello *et al.* Diagnóstico da doença de Alzheimer: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Dementia & Neuropsychologia**, [s. l.], v. 13, n. 3, Supl. 1, p. 25-39, set. 2022. DOI: 10.1590/1980-5764-DN-2022-S102PT.

SELKOE, Dennis J.; HARDY, John. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. **EMBO Molecular Medicine**, [s. l.], v. 8, n. 6, p. 595-608, jun. 2016. DOI: 10.15252/emmm.201606210.

SLOT, Rosalinde E. *et al.* Subjective cognitive decline and rates of incident Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease dementia. **Alzheimer's & Dementia: The Journal of the**



Alzheimer's Association, [s. l.], v. 15, n. 3, p. 465-476, mar. 2019. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.10.003.

SPERLING, R. A. *et al.* Association of Factors With Elevated Amyloid Burden in Clinically Normal Older Individuals. **JAMA Neurology**, [s. l.], v. 77, n. 6, p. 735-745, 2020. DOI: 10.1001/jamaneurolog.2020.0387.

TIWARI, Sneham *et al.* Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. **International Journal of Nanomedicine**, [s. l.], v. 14, p. 5541-5554, jul. 2019. DOI: 10.2147/IJN.S200490.

VAN MAURIK, Ingrid S. *et al.* Interpreting Biomarker Results in Individual Patients With Mild Cognitive Impairment in the Alzheimer's Biomarkers in Daily Practice (ABIDE) Project. **JAMA Neurology**, [s. l.], v. 74, n. 12, p. 1481-1491, 2017. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.2712.

ZOTT, Benedikt *et al.* A vicious cycle of β amyloid-dependent neuronal hyperactivation. **Science**, Nova Iorque, v. 365, n. 6453, p. 559-565, ago. 2019. DOI: 10.1126/science.aay0198.

ZENG, Junjian *et al.* T cell infiltration mediates neurodegeneration and cognitive decline in Alzheimer's disease. **Neurobiology of Disease**, [s. l.], v. 193, p. 106461, abr. 2024. DOI: 10.1016/j.nbd.2024.106461.

ZUNIGA, Gabrielle *et al.* Pathogenic tau induces an adaptive elevation in mRNA translation rate at early stages of disease. **Aging Cell**, [s. l.], v. 00, p. e14245, jun. 2024. DOI: 10.1111/accel.14245.