



ARTIGO DE REVISÃO

COMPILAÇÃO SOBRE POSSÍVEIS BIOMARCADORES PARA DOENÇA DE ALZHEIMER

AUTORES: MATEUS PACHECO RIBEIRO¹, PAULO ROBERTO PALMA URBANO^{2,A}

¹Discente do curso Biomedicina da Universidade Anhembi Morumbi - São Paulo - Brasil

²Docente do curso Biomedicina da Universidade Anhembi Morumbi - São Paulo - Brasil

RESUMO

Conforme a “Organização Mundial da Saúde” (2017), há 50 milhões de pessoas com demência no mundo. A Doença de Alzheimer (DA) acomete 36 milhões de pessoas mundialmente e cerca de 1,2 milhão no Brasil. As demências tiveram o custo global de 1 trilhão de dólares no ano de 2019, tal custo é previsto que dobre até 2030. A DA é característica pelo depósito de placas senis de origem da proteína amiloide e emaranhados neurofibrilares, da proteína *Tau* hiperfosforilada. Atualmente o diagnóstico é feito após algumas percepções na mudança de comportamento do paciente por pessoas próximas, como por exemplo declínios na memória, confusão com espaço e tempo, mudanças de personalidade, entre outros, e então **é feito o diagnóstico através** de avaliações física, clínicas, laboratoriais e através de alguns questionários. Nesta revisão, abordaremos alguns possíveis biomarcadores sanguíneos bastante estudados ao redor do mundo como por exemplo: PCR, IL-6 e TNF- α , e outros menos estudados: TRPC6, BIN1, MCP-1; uma vez que a utilização de biomarcadores no sangue concede maior conforto ao paciente e gera menor custo.

Palavras chaves: Biomarcador, Alzheimer, sangue, demência, proteína.

ABSTRACT

According to “World Health Organization” (2017), there are 50 million people with dementia in the world. The Alzheimer’s Disease (AD) affects 36 million people globally and about 1,2 million Brazilians. The dementias had an overall cost of 1 trillion dollars in 2019, and it’s estimated to cost 2 trillion dollars by 2030. The AD is characteristic by the deposit of amyloid plaque originated by amyloid proteins and neurofibrillary tangles originated by hiperfosforilated Tau protein. Currently the diagnosis is made through perceptions of patient’s behavior change by close people, such as decline in memory, confusion with space and time, personality change, among others, and then the diagnostic is made by physical, clinical, laboratory exams and some questionnaires. In this review, we will approach some possible blood biomarkers already studied around the world as such: PCR, IL-6 and TNF- α , and as well some less studied as such: TRPC6, BIN1, MCP-1; since the use of biomarkers in the blood provides greater comfort to the patient and the cost is lower.

Keywords: Biomarker, Alzheimer, blood, dementia, protein.

^AAutor correspondente

Paulo Roberto Palma Urbano - E-mail: paulo.urbano@anhembi.br - ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7621-1208>

DOI: <https://doi.org/10.46675/rbcm.v1i2.13> - Artigo recebido em: 14 de junho de 2020; aceito em 9 de setembro de 2020; publicado em 30 de setembro de 2020 na Revista Brasileira de Ciências Biomédicas, disponível online em www.rbcm.com.br. Todos os autores contribuíram igualmente com o artigo. Os autores declaram não haver conflito de interesse Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC - BY: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

INTRODUÇÃO

De acordo com a “Organização Mundial da Saúde” (2017), cerca de 50 milhões de pessoas no mundo possuem alguma forma de demência, sendo as principais nomeadas como Demência vascular, Demência por corpos de Lewy, Degeneração lobar frontotemporal e a Doença de Alzheimer (DA) [1].

A DA é o tipo mais comum acometendo cerca de 36 milhões de pessoas [2], sendo que há, aproximadamente, 1,2 milhão de pessoas com DA no Brasil [3]. Seguido das demências vasculares que ocupam o segundo lugar na prevalência de todas as demências [4].

A Doença de Alzheimer é uma demência neurodegenerativa progressiva [5] que é característica pelo acúmulo e depósito de proteína β -Amilóide (β A) o que forma placas senis e de hiperfosforilação da proteína *Tau*, formando emaranhados neurofibrilares, e com isso ocorre a queda do número de neurônios e de suas sinapses [3].

Hoje em dia, para realizar o diagnóstico da DA diversos fatores devem ser percebidos pelas pessoas próximas ao paciente, entre eles, declínios de memória, alterações na linguagem (anomia), distúrbios de planejamento (funções executivas) e de habilidades visuoespaciais ou até ideias delirantes [6]. Levando estes dados ao médico, é feito avaliações clínicas que consistem em histórico individual e familiar, testes cognitivos, físicos e neurológicos.

Quanto ao diagnóstico laboratorial, os exames de imagem do cérebro por Ressonância Magnética (RM) ou Tomografia Computadorizada (TC) podem ser usados para diagnóstico diferencial de tumor, derrame, trauma cerebral ou hidrocefalia. Se necessário, o médico irá requisitar técnicas de imagem do cérebro para pesquisa de altas concentrações de proteína β -Amilóide ($A\beta$) para diferenciar de outras demências [7]. A pesquisa dos biomarcadores peptídeo β -amilóide e proteína *Tau* no líquido cefalorraquidiano (LCR) também é útil, porém muito invasiva.

Os canais TRPC (Receptor Transitório Potencial Canônico) são uma família de canais de cátion não seletivos Ca^{2+} permeáveis que consistem em três principais grupos de acordo com suas similaridades, TRPC1/4/5, TRPC3/6/7 e TRPC2. Os canais TRPC são altamente expressos no cérebro e por causa disso suas vias no desenvolvimento neuronal estão sendo estudadas [8].

O TRPC1 e TRPC3 foram descritos que possuem um papel importante na proliferação de células progenitoras neurais [8]. O TRPC3, juntamente com TRPC6, afetam e regulam a localização do caminho axonal uma vez induzidos por BDNF (Fator neurotrófico derivado do cérebro) além de possuírem efeito protetivo à sobrevivência neuronal [8,9]. O

TRPC6 é expresso em diversos tecidos como, cérebro, rim, músculos lisos, plaquetas e leucócitos [10].

A proteína de quimioatração de monócitos (MCP-1), também chamada de CCL2, e seu receptor CCR2 (receptor de quimiocina-CC), também estão sendo estudados para ser biomarcador DA [11]. Ambos são responsáveis pela depuração de beta-amilóide, degradação de mielina e perda neuronal.

O gene BIN1 (Bridging integrator 1) também é estudado com associação a DA já que esse gene é envolvido em endocitose, apoptose e transdução de sinal. A proteína codificada por esse gene interage com a proteína *Tau* e com isso é sugestivo que têm importância na formação dos emaranhados neurofibrilares. Com essa atividade de endocitose da proteína BIN1, estudiosos acham que ela pode ter papel no depósito de placas de proteína β -Amilóide uma vez que pode afetar o transporte interno e processamento de APP dentro das células [12].

A proteína C reativa (PCR) é uma proteína do grupo nomeado de “proteínas de fase aguda” [13], ela é principalmente produzida pelas células do fígado, mas também pode ser sintetizada por neurônios [14]. A PCR é altamente usada como marcador para inflamação sistêmica [15].

De acordo com Hsuchou, *et al.*, (2012), a PCR aumenta a permeabilidade da Barreira hematoencefálica (BHE) [16]. A PCR consegue desempenhar papel no rompimento da BHE [17]. Estudos em ratos de Jaeger *et al.*, (2009) confirmaram que a inflamação periférica altera a BHE e com isso o efluxo cérebro-sangue de $A\beta$ é menor e o influxo cérebro-sangue de $A\beta$ é maior o que favorece a deposição de proteína Amilóide no cérebro [18].

A Interleucina 6 (IL-6) é uma citocina pleiotrófica com diversas funções biológicas na resposta imune, na hematopoese, na inflamação e na oncogênese [19]. Essa interleucina é produzida por vários tipos de células, por exemplo, monócitos, fibroblastos, queratinócitos, células-T, células-B, células endoteliais, adipócitos, células mesangiais e alguns tumores. Já o Receptor de IL-6 (IL-6R) é principalmente expresso em células hematopoiéticas, como por exemplo, células-T, monócitos, células-B ativadas e neutrófilos [20].

De acordo com Spooren *et al.*, (2011) a IL-6 possui propriedades importantes ao Sistema Nervoso uma vez que induz sobrevivência, proliferação, diferenciação e regeneração de neurônios, além de influenciar na liberação de neurotransmissores, e, com essas propriedades, essa interleucina é classificada como um fator neurotrófico [21]. Pacientes com DA possuem altas quantidades de IL-6 próximas às placas de Amilóide no cérebro [22], isso

pode ser explicado uma vez que β A estimula a expressão de IL-6 nas células do cérebro [24], mas também, a IL-6 induz a expressão de APP (proteína precursora Amilóide) em neurônios de rato [24].

O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) também é uma citocina pleiotrófica com diversas funções e com isso consegue regular certos processos biológicos, exemplificando algumas funções, diferenciação celular, proliferação, apoptose e função imunológica, estimulação da fagocitose, modulação da resistência à insulina e supressão do apetite [25,26]. Essa citocina pode ser produzida por adipócitos, astrócitos, neutrófilos e linfócitos, mas é principalmente produzida por macrófagos [26,27].

A importância do estudo da doença de Alzheimer é imprescindível, de acordo com o World Alzheimer Report 2015, da federação internacional “Alzheimer Disease International” (ADI), o custo das demências em 2015 foi de 818 bilhões de dólares, no ano de 2018 as demências foram estimadas de causar o custo global de cerca de 1 trilhão de dólares e em 2030, o custo estimado é de 2 trilhões de dólares [28].

De acordo com a OMS (2017), os números de casos de demência poderão triplicar até 2050, chegando a 152 milhões de pessoas portadoras de algum tipo de demência [29].

No Brasil, a maioria das pessoas com demência não possuem diagnóstico (por volta de 77% dos idosos) ou apenas são diagnosticadas no estágio tardio das doenças [30].

Este estudo pode ajudar a melhorar o diagnóstico de DA através da pesquisa de biomarcadores sanguíneos. Tais biomarcadores para detectar a doença de Alzheimer estão sendo estudados devido à facilidade, baixo custo e por ser mais confortável ao paciente em comparação a exames de imagem e ao LCR [31].

OBJETIVO

Geral: O objetivo desse estudo é revisar os possíveis biomarcadores sanguíneos para o diagnóstico da Doença de Alzheimer.

Específicos: Analisar proteínas que possam ter papel importante na doença de Alzheimer e seus níveis no sangue de pacientes com AD e controles saudáveis. Analisar se fatores da inflamação interferem na fisiopatologia do DA e seus níveis no sangue de pacientes com AD e controles saudáveis.

METODOLOGIA

Para desenvolver este projeto foi utilizado método de pesquisa em bancos de dados como PubMed, SciELO e Google Acadêmico com 39 artigos utilizando as seguintes palavras chaves: Biomarkers, Alzheimer, disease, dementia, AD, TRPC6, TRPC, Family, protein, MCP-1, brain, BIN1, blood, c, reactive, tnf, alpha.

Desenvolvimento

O gene TRPC6 já é estudado e já foi estabelecido uma relação entre a mutação no TRPC6 com a patologia glomerulosclerose segmentar e focal (FSGS) [10,32].

De acordo com estudo de Wang *et al.*, (2015), o TRPC6 detém uma função importante de reduzir a produção do peptídeo β -amilóide (A β) através de uma interação específica que irá inibir a clivagem da proteína precursora de amilóide (APP) [33]. Lu, He e Wang (2017a) demonstraram que o TRPC6 tem funções protetoras contra DA [34]. Segundo estudos de Lu *et al.*, (2017b) e Chen *et al.*, (2019) os níveis de expressão de TRPC6 em células sanguíneas periféricas encontram-se menor em acometidos pela DA em relação a pessoas sem a doença [35,36].

O'Bryant *et al.*, (2013) estudou que o PCR esteve em menores concentrações em pacientes com AD em relação a controles saudáveis [37]. Baixos níveis plasmáticos de PCR foram encontrados em pacientes com AD em comparação a MCI e saudáveis [38].

Com estudos feitos por Kim, Lee e Kim (2017), a concentração no soro de IL-6 estava alta nas pessoas com DA em relação as com MCI (Comprometimento cognitivo leve) e saudáveis, essa mesma concentração não teve diferença significativa entre saudáveis e pacientes com MCI [39]. Bermejo *et al.*, (2008) também relatou aumento dos níveis de IL-6 no plasma de pacientes com DA, porém em pacientes com MCI não teve tal aumento [40]. Porém, em outros estudos feitos, as concentrações de IL-6 no soro dos pacientes não mostraram diferenças significativas comparando pacientes com DA e saudáveis da mesma idade [41,42].

A MCP-1 periférica teve concentrações maiores em doentes com DA relação aos controles saudáveis e a MCI. Essa proteína poderia ser utilizada como biomarcador de prognóstico uma vez que as concentrações plasmáticas de MCP-1 aumentam juntamente com a progressão da DA [11].

O gene BIN1 foi encontrado mais expresso em cérebros com DA, além de que os níveis de mRNA de BIN1 em células sanguíneas periféricas monolíticas e os níveis no plasma são aumentadas nas pessoas com DA em relação a controles

[43,41].

Estudos mostraram que administração de anticorpos monoclonais de TNF- α reduziram a fosforilação da proteína tau e placas senis de proteína amilóide⁴⁵. TNF- α foi encontrada em altas quantidades no LCR de pacientes com DA [27] e no soro de pacientes com DA comparados a controles saudáveis [46], porém, Ng *et al.*, (2018) apontam que TNF- α não obteve diferenças significantes entre pacientes com DA e saudáveis, mas acrescenta que, pacientes com DA leve a moderada possuem TNF- α significativamente menores que em pacientes com DA grave [47].

CONCLUSÃO

De acordo com os estudos apontados, os fatores da inflamação, MCP-1, IL-6, TNF- α e PCR poderiam ser utilizados como biomarcadores, ou até mesmo relacionados com o desenvolvimento da doença de Alzheimer, porém ainda faltam mais estudos para comprovar tal fato uma vez que há estudos também que não veem relevância em tal alterações sanguíneas.

O TRPC6 apontou-se como um promissor candidato a ser biomarcador sanguíneo para DA devido sua função e alterações relevantes no sangue, porém mais estudos clínicos devem ser feitos visto que há poucos estudos relacionando TRPC6 com a Doença de Alzheimer.

REFERÊNCIAS

[1] World Health Organization. **Dementia: Key facts**. 2019. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/dementia>. Acesso em: 10 abr. 2019.

[2] TOSI, Giovanni; PEDERZOLI, Francesca; BELLETTI, Daniela; VANDELLI, Maria Angela; FORNI, Flavio; DUSKEY, Jason Thomas; RUOZI, Barbara. Nanomedicine in Alzheimer's disease: amyloid beta targeting strategy.: Amyloid beta targeting strategy. **Nanoneuroprotection And Nanoneurotoxicology**, [s.l.], p. 57-88, 2019. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/bs.pbr.2019.03.001>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30961872>. Acesso em: 22 out. 2019.

[3] Associação Brasileira de Alzheimer. **O que é Alzheimer**. 2019. Disponível em: <http://abraz.org.br/web/sobre-alzheimer/o-que-e-alzheimer/>. Acesso em: 7 abr. 2019.

[4] GALLUCCI NETO, José; TAMELINI, Melissa Garcia; FORLENZA, Orestes Vicente. Diagnóstico diferencial das demências. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, São Paulo, v. 32, n. 3, p. 119-

130, jun. 2005. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0101-60832005000300004>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0101-60832005000300004&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 10 set. 2019.

[5] The Alzheimer's Association. **2018 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer's & Dementia**, [s.l.], v. 14, n. 3, p. 367-429, mar. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.001>. Disponível em: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/j.jalz.2018.02.001>. Acesso em: 5 out. 2019.

[6] CAMELLI, Paulo; BARBOSA, Maira Tonidandel. Como diagnosticar as quatro causas mais frequentes de demência? **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [s.l.], v. 24, n. 1, p. 7-10, abr. 2002. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-44462002000500003>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462002000500003. Acesso em: 20 abr. 2019.

[7] The Alzheimer's Association. **Medical Tests**. 2018. Disponível em: https://www.alz.org/alzheimers-dementia/diagnosis/medical_tests. Acesso em: 9 abr. 2019.

[8] GRIESI-OLIVEIRA, Karina; SUZUKI, Angela May; MUOTRI, Alysson Renato. TRPC Channels and Mental Disorders. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, [s.l.], p. 137-148, 2017. Springer Netherlands. http://dx.doi.org/10.1007/978-94-024-1088-4_12. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28508319>. Acesso em: 15 abr. 2019

[9] TAI, Yilin; FENG, Shengjie; DU, Wanlu; WANG, Yizheng. Functional roles of TRPC channels in the developing brain. **Pflügers Archiv - European Journal of Physiology**, [s.l.], v. 458, n. 2, p. 283-289, 21 nov. 2008. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00424-008-0618-y>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19023589>. Acesso em: 21 abr. 2019.

[10] DIETRICH, Alexander; GUDERMANN, Thomas. TRPC6: physiological function and pathophysiological relevance.: Physiological Function and Pathophysiological Relevance. **Handbook of Experimental Pharmacology**, [s.l.], p. 157-188, 2014. Springer Berlin Heidelberg. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-54215-2_7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24756706>. Acesso em: 22 abr. 2019.

[11] LEE, Wei-ju; LIAO, Yi-chu; WANG, Yen-feng; LIN, I-feng; WANG, Shuu-jiun; FUH, Jong-ling. Plasma MCP-1 and Cognitive Decline in Patients with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: a two-year follow-up study. : A Two-year Follow-up Study. **Scientific Reports**,

- [s.l.], v. 8, n. 1, 1280, 19 jan. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-19807-y>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29352259>. Acesso em: 20 out. 2019.
- [12] SANTOS, Lígia Ramos dos; BELCAVELLO, Luciano; CAMPOREZ, Daniela; MAGALHÃES, Caerê Iamonde Maciel de; ZANDONADE, Eliana; MORELATO, Renato Lírio; ERRERA, Flavia Imbroisi Valle; LOURO, Iuri Drumond; BATTUCCI, Marial do Carmo Pimentel; PAULA, Flavia de. Association study of the BIN1 and IL-6 genes on Alzheimer's disease. **Neuroscience Letters**, [s.l.], v. 614, p. 65-69, fev. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2015.12.046>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26733302>. Acesso em: 22 out. 2019.
- [13] CLYNE, Brian; OLSHAKER, Jonathan S. The C-reactive protein. **The Journal of Emergency Medicine**, [s.l.], v. 17, n. 6, p. 1019-1025, nov. 1999. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0736-4679\(99\)00135-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0736-4679(99)00135-3). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10595891>. Acesso em: 22 set. 2019.
- [14] GONG, Changguo; WEI, Daixin; WANG, Ying; MA, Ji; YUAN, Chonggang; ZHANG, Wei; YU, Guohua; ZHAO, Yulan. A Meta-Analysis of C-Reactive Protein in Patients with Alzheimer's Disease. **American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias**, [s.l.], v. 31, n. 3, p. 194-200, 3 set. 2015. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1533317515602087>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26340961>. Acesso em: 20 out. 2019.
- [15] HAGE, F G. C-reactive protein and Hypertension. **Journal of Human Hypertension**, [s.l.], v. 28, n. 7, p. 410-415, 14 nov. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/jhh.2013.111>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24226100>. Acesso em: 14 out. 2019.
- [16] HSUCHOU, Hung; KASTIN, Abba J.; MISHRA, Pramod K.; PAN, Weihong. C-Reactive Protein Increases BBB Permeability: implications for obesity and neuroinflammation.: Implications for Obesity and Neuroinflammation. **Cellular Physiology and Biochemistry**, [s.l.], v. 30, n. 5, p. 1109-1119, 2012. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000343302>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23018453>. Acesso em: 15 out. 2019.
- [17] KUHLMANN, Christoph R.w.; LIBRIZZI, Laura; CLOSHEN, Dorothea; PFLANZNER, Thorsten; LESSMANN, Volkmar; PIETRZIK, Claus U.; CURTIS, Marco de; LUHMANN, Heiko J. Mechanisms of C-Reactive Protein-Induced Blood-Brain Barrier Disruption. **Stroke**, [s.l.], v. 40, n. 4, p. 1458-1466, abr. 2009. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/strokeaha.108.535930>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19246692>. Acesso em: 20 out. 2019.
- [18] JAEGER, Laura B.; DOHGU, Shinya; SULTANA, Rukhsana; LYNCH, Jessica L.; OWEN, Joshua B.; ERICKSON, Michelle A.; SHAH, Gul N.; PRICE, Tulin O.; FLEGAL-DEMOTTA, Melissa A.; BUTTERFILED, D. Allan. Lipopolysaccharide alters the blood-brain barrier transport of amyloid β protein: a mechanism for inflammation in the progression of Alzheimer's disease: A mechanism for inflammation in the progression of Alzheimer's disease. **Brain, Behavior, And Immunity**, [s.l.], v. 23, n. 4, p. 507-517, maio 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2009.01.017>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2783557/>. Acesso em: 16 out. 2019.
- [19] KISHIMOTO, T. IL-6: from its discovery to clinical applications.: from its discovery to clinical applications. **International Immunology**, [s.l.], v. 22, n. 5, p. 347-352, 21 abr. 2010. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/intimm/dxq030>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20410258>. Acesso em: 15 out. 2019.
- [20] MIHARA, Masahiko; HASHIZUME, Misato; YOSHIDA, Hiroto; SUZUKI, Miho; SHIINA, Masashi. IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. **Clinical Science**, [s.l.], v. 122, n. 4, p. 143-159, 14 out. 2011. Portland Press Ltd. <http://dx.doi.org/10.1042/cs20110340>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22029668>. Acesso em: 11 set. 2019.
- [21] SPOOREN, Anneleen; KOLMUS, Krzysztof; LAUREYS, Guy; CLINCKERS, Ralph; KEYSER, Jacques de; HAEGEMAN, Guy; GERLO, Sarah. Interleukin-6, a mental cytokine. **Brain Research Reviews**, [s.l.], v. 67, n. 1-2, p. 157-183, jun. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresrev.2011.01.002>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21238488>. Acesso em: 22 set. 2019.
- [22] HULL, M.; STRAUSS, S.; BERGER, M.; VOLK, B.; BAUER, J.. The participation of interleukin-6, a stress-inducible cytokine, in the pathogenesis of Alzheimer's disease. **Behavioural Brain Research**, [s.l.], v. 78, n. 1, p. 37-41, jun. 1996. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0166-4328\(95\)00213-8](http://dx.doi.org/10.1016/0166-4328(95)00213-8). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8793035>. Acesso em: 14 out. 2019.
- [23] VUKIC, Vanja; CALLAGHAN, Debbie; WALKER, Douglas; LUE, Lih-fen; LIU, Qing Yan; COURAUD, Pierre-Oliver; ROMERO, Ignacio A.; WEKSLER, Babette;

- STANIMIROVIC, Danica B.; ZHANG, Wandong. Expression of inflammatory genes induced by beta-amyloid peptides in human brain endothelial cells and in Alzheimer's brain is mediated by the JNK-AP1 signaling pathway. **Neurobiology of Disease**, [s.l.], v. 34, n. 1, p. 95-106, abr. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2008.12.007>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19162185>. Acesso em: 10 out. 2019.
- [24] RINGHEIM, Garth e; SZCZEPANIK, Ann Marie; PETKO, Wayne; BURGHER, Kendra L; ZHU, Sheng Zu; CHAO, Chun C. Enhancement of beta-amyloid precursor protein transcription and expression by the soluble interleukin-6 receptor/interleukin-6 complex. **Molecular Brain Research**, [s.l.], v. 55, n. 1, p. 35-44, mar. 1998. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0169-328x\(97\)00356-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0169-328x(97)00356-2). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9645958>. Acesso em: 15 out. 2019.
- [25] CAWTHORN, William P.; SETHI, Jaswinder K. TNF- α and adipocyte biology. **Febs Letters**, [s.l.], v. 582, n. 1, p. 117-131, 26 nov. 2007. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1016/j.febslet.2007.11.051>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18037376>. Acesso em: 20 out. 2019.
- [26] CIEBIERA, Michał; WŁODARCZYK, Marta; ZGLICZYŃSKA, Magdalena; ŁUKASZUK, Krzysztof; MĘCZEKALSKI, Błażej; KOBIERZYCKI, Christopher; ŁOZIŃSKI, Tomasz; JAKIEL, Grzegorz. The Role of Tumor Necrosis Factor α in the Biology of Uterine Fibroids and the Related Symptoms. **International Journal of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 19, n. 12, p. 3869, 4 dez. 2018. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms19123869>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6321234/>. Acesso em: 11 set. 2019.
- [27] USLU, Sema; AKARKARASU, Zubeyde Eken; OZBABALIK, Demet; OZKAN, Serhat; ÇOLAK, Omer; DEMIRKAN, Emine Sutken; OZKIRIS, Ayşe; DEMIRUSTU, Canan; ALATAS, Ozkan. Levels of Amyloid Beta-42, Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor-Alpha in Alzheimer's Disease and Vascular Dementia. **Neurochemical Research**, [s.l.], v. 37, n. 7, p. 1554-1559, 22 mar. 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11064-012-0750-0>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22437436>. Acesso em: 11 out. 2019.
- [28] Alzheimer Disease International. **World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia**. 2015. Disponível em: <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2015>. Acesso em 15 abr. 2019.
- [29] World Health Organization. **Mental health: Infographic on dementia**. 2017. Disponível em: https://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/infographic_dementia/en/. Acesso em: 12 abr. 2019
- [30] Alzheimer Disease International. **World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia**. Disponível em: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2019.pdf>. Acesso em: 12 novembro 2019.
- [31] HRUBELOVÁ, Kateřina; FOUSKOVÁ, Markéta; HABARTOVÁ, Lucie; FIŠAR, Zdeněk; JIRÁK, Roman; RABOCH, Jiří; SETNÍČKA, Vladimír. Search for biomarkers of Alzheimer's disease: recent insights, current challenges and future prospects.: Recent insights, current challenges and future prospects. **Clinical Biochemistry**, [s.l.], v. 72, p. 39-51, out. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2019.04.002>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30953619>. Acesso em: 05 set. 2019.
- [32] DRYER, Stuart E.; ROSHANRAVAN, Hila; KIM, Eun Young. TRPC channels: regulation, dysregulation and contributions to chronic kidney disease.: Regulation, dysregulation and contributions to chronic kidney disease. **Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, [s.l.], v. 1865, n. 6, p. 1041-1066, jun. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.04.001>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30953689>. Acesso em: 15 abr. 2019.
- [33] WANG, Junfeng; LU, Rui; YANG, Jian; LI, Hongyu; HE, Zhuohao; JING, Naihe; WANG, Xiaomin; WANG, Yizheng. TRPC6 specifically interacts with APP to inhibit its cleavage by γ -secretase and reduce A β production. **Nature Communications**, [s.l.], v. 6, n. 1, 8876, 19 Nov. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms9876>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26581893>. Acesso em: 15 abr. 2019.
- [34] LU, Rui; HE, Qian; WANG, Junfeng. TRPC Channels and Alzheimer's Disease. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, [s.l.], p. 73-83, 2017a. Springer Netherlands. http://dx.doi.org/10.1007/978-94-024-1088-4_7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28508314>. Acesso em: 02 maio 2020.
- [35] LU, R; WANG, J; TAO, R; WANG, J; ZHU, T; GUO, W; SUN, y; LI, H; GAO, y; ZHANG, W. Reduced TRPC6 mRNA levels in the blood cells of patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. **Molecular Psychiatry**, [s.l.], v. 23, n. 3, p. 767-776, 11 Jul. 2017b. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2017.136>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28696436>. Acesso em: 10 abr. 2019.
- [36] CHEN, Jin-mei; LI, Qing-wei; LIU, Jian-sheng;

- JIANG, Guo-Xin; LIU, Jian-ren; CHEN, Sheng-di; CHENG, Qi. TRPC6 mRNA levels in peripheral leucocytes of patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a case-control study.: A case-control study. **Progress in Neuro-psychopharmacology And Biological Psychiatry**, [s.l.], v. 92, p. 279-284, jun. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.01.009>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30684527>. Acesso em: 1 abr. 2019.
- [37] O'BRYANT, Sid E.; WARING, Stephen C.; HOBSON, Valerie; HALL, James R.; MOORE, Carol B.; BOTTIGLIERI, Teodoro; MASSMAN, Paul; DIAZ-ARRASTIA, Ramon. Decreased C-Reactive Protein Levels in Alzheimer Disease. **Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology**, [s.l.], v. 23, n. 1, p. 49-53, 20 Nov. 2009. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0891988709351832>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3204581/>. Acesso em: 02 maio 2020.
- [38] YARCHOAN, Mark; LOUNEVA, Natalia; XIE, Sharon X.; SWENSON, Frank J.; HU, William; SOARES, Holly; TROJANOWSKI, John Q.; LEE, Virginia M.-y.; KLING, Mitchel A.; SHAW, Leslie M... Association of plasma C-reactive protein levels with the diagnosis of Alzheimer's disease. **Journal of The Neurological Sciences**, [s.l.], v. 333, n. 1-2, p. 9-12, out. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2013.05.028>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23978419>. Acesso em: 11 fev. 2020.
- [39] KIM, Yo Sup; LEE, Kang Joon; KIM, Hyun. Serum tumour necrosis factor- α and interleukin-6 levels in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. **Psychogeriatrics**, [s.l.], v. 17, n. 4, p. 224-230, 28 jan. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/psyg.12218>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28130814>. Acesso em: 10 fev. 2020.
- [40] BERMEJO, Paloma; MARTÍN-ARAGÓN, Sagrario; BENEDÍ, Juana; SUSÍN, Cristina; FELICI, Emanuela; GIL, Pedro; RIBERA, José Manuel; VILLAR, Ángel M^a. Differences of peripheral inflammatory markers between mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. **Immunology Letters**, [s.l.], v. 117, n. 2, p. 198-202, maio 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2008.02.002>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367253>. Acesso em: 13 fev. 2020.
- [41] VAN DULJN, Cornelia M; HOFMAN, Albert; NAGELKERKEN, Lex. Serum levels of interleukin-6 are not elevated in patients with Alzheimer's disease. **Neuroscience Letters**, [s.l.], v. 108, n. 3, p. 350-354, jan. 1990. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0304-3940\(90\)90666-w](http://dx.doi.org/10.1016/0304-3940(90)90666-w). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2304653>. Acesso em: 10 fev. 2020.
- [42] ANGELIS, Pela; SCHARF, Simon; MANDER, Alastair; VAJDA, Frank; CHRISTOPHIDIS, Nicholas. Serum interleukin-6 and interleukin-6 soluble receptor in Alzheimer's disease. **Neuroscience Letters**, [s.l.], v. 244, n. 2, p. 106-108, mar. 1998. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0304-3940\(98\)00136-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0304-3940(98)00136-0). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9572596>. Acesso em: 10 fev. 2020.
- [43] CHAPUIS, J; HANSMANNEL, F; GISTELINCK, M; A MOUNIER,; VAN CAUWENBERGHE, C; KOLEN, K V; GELLER, F; SOTTEJEAU, y; HAROLD, D. Increased expression of BIN1 mediates Alzheimer genetic risk by modulating tau pathology. **Molecular Psychiatry**, [s.l.], v. 18, n. 11, p. 1225-1234, 12 fev. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2013.1>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23399914>. Acesso em: 15 set. 2019.
- [44] SUN, Lei; TAN, Meng-shan; HU, Nan; YU, Jin-tai; TAN, Lan. Exploring the Value of Plasma BIN1 as a Potential Biomarker for Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, [s.l.], v. 37, n. 2, p. 291-295, 9 set. 2013. IOS Press. <http://dx.doi.org/10.3233/jad-130392>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23803295>. Acesso em: 21 set. 2019.
- [45] SHI, Jian-quan; SHEN, Wei; CHEN, Jun; WANG, Bian-rong; ZHONG, Ling-ling; ZHU, Yin-wei; ZHU, Hai-qing; ZHANG, Qiao-quan; ZHANG, Ying-dong; XU, Jun. Anti-TNF- α reduces amyloid plaques and tau phosphorylation and induces CD11c-positive dendritic-like cell in the APP/PS1 transgenic mouse brains. **Brain Research**, [s.l.], v. 1368, p. 239-247, jan. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2010.10.053>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20971085>. Acesso em: 10 out. 2019.
- [46] ÁLVAREZ, Antón; CACABELOS, Ramón; SANPEDRO, Carolina; GARCÍA-FANTINI, Manuel; ALEIXANDRE, Manuel. Serum TNF-alpha levels are increased and correlate negatively with free IGF-I in Alzheimer disease. **Neurobiology of Aging**, [s.l.], v. 28, n. 4, p. 533-536, abr. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.02.012>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16569464>. Acesso em: 10 set. 2019.
- [47] NG, Ada; TAM, Wilson W.; ZHANG, Melvyn W.; HO, Cyrus S.; HUSAIN, Syeda F.; MCINTYRE, Roger S.; HO, Roger C. IL-1 β , IL-6, TNF- α and CRP in Elderly Patients with Depression or Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis.: Systematic Review and Meta-Analysis. **Scientific Reports**, [s.l.], v. 8, n. 1, 12050, 13 ago.

2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-30487-6>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30104698>. Acesso em: 15 out. 2019.