

Processo Inflamatório e Neuroimunomodulação na Doença de Alzheimer: Revisão de Literatura

Inflammatory Process and Neuroimmunomodulation in Alzheimer's Disease: Literature Review

Natália Pessoa Rocha¹, Luiza da Conceição Amorim Martins², Antônio Lúcio Teixeira³, Helton José Reis⁴

RESUMO

Objetivo. Revisar o papel dos diferentes mecanismos inflamatórios e neuroimunomodulação na Doença de Alzheimer (DA). **Método.** Trata-se de revisão narrativa em que foram feitas buscas na base de dados do PubMed e em revistas indexadas do Portal Periódicos da Capes. **Resultados.** Foram encontrados vários estudos sobre o envolvimento do processo inflamatório e/ou de seus componentes na DA. As evidências da participação do processo inflamatório / imunológico na fisiopatologia da DA incluem: 1) associação entre o uso crônico de fármacos anti-inflamatórios não-esteróides (FAINES) e risco reduzido de desenvolver DA; 2) Exames post mortem em cérebros com DA revelaram a presença abundante de mediadores inflamatórios, número aumentado microglia dentro de placas neuríticas, além da presença de linfócitos e monócitos infiltrados; e 3) Análises do líquido, soro e de produtos secretados por células periféricas mononucleares revelaram aumento nos níveis de citocinas, quimiocinas e de outros mediadores inflamatórios nos pacientes com DA. **Conclusão.** São fortes as evidências sobre o envolvimento de processos inflamatórios na patogênese da DA.

Unitermos. Doença de Alzheimer, Inflamação, Imunologia, Citocinas, Quimiocinas.

Citação. Rocha NP, Martins LCA, Teixeira AL, Reis HJ. Processo inflamatório e neuroimunomodulação na doença de Alzheimer: revisão da literatura.

ABSTRACT

Objective. To review the role of inflammatory mechanisms and neuroimmunomodulation in Alzheimer's disease. **Method.** This is a narrative review was done in the PubMed database and in indexed journals at the Portal Capes. **Results.** We have found several studies about the involvement of inflammation and/or its components in AD. The evidences of the inflammatory / immune processes in AD pathophysiology include: 1) the association between chronic use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and reduced risk of developing AD, 2) post-mortem examinations in AD brains revealed the abundant presence of inflammatory mediators, increased number of microglia within neuritic plaques and the presence of infiltrating lymphocytes and monocytes, and 3) analysis of cerebrospinal fluid, serum and products secreted by peripheral blood mononuclear cells revealed increased levels of cytokines, chemokines and other inflammatory mediators in patients with AD. **Conclusion.** There are strong evidences of the involvement of inflammatory processes in the pathogenesis of AD.

Keywords. Alzheimer Disease, Inflammation, Immunology, Cytokines, Chemokines.

Citation. Rocha NP, Martins LCA, Teixeira AL, Reis HJ. Inflammatory process and neuroimmunomodulation in Alzheimer's disease: literature review.

Suporte Financeiro: Natália Rocha e Luiza Martins são bolsistas de mestrado CAPES e FAPEMIG, respectivamente.

Trabalho realizado nos laboratórios de Neurofarmacologia e Imunofarmacologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte-MG, Brasil.

1. Farmacêutica, mestranda em neurociências na UFMG, Belo Horizonte-MG, Brasil.
2. Biomédica, mestranda em neurociências na UFMG, Belo Horizonte-MG, Brasil.
3. Neurologista e Psiquiatra, Doutor em Biologia Celular pela UFMG, professor de neurologia da Faculdade de Medicina da UFMG, Belo Horizonte-MG, Brasil.
4. Biólogo, Doutor em Farmacologia pela UFMG, professor de neurofarmacologia do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG, Belo Horizonte-MG, Brasil.

Endereço para correspondência:

Helton J Reis
Dpto de Farmacologia,
Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da UFMG,
Av. Antônio Carlos, 6627
CEP 31270-901, Belo Horizonte-MG, Brasil.
E-mail: heltonjr@icb.ufmg.br

Revisão

Recebido em: 07/05/10

Aceito em: 05/11/10

Conflito de interesses: não

INTRODUÇÃO

A neuroinflamação, que ocorre em resposta ao depósito de peptídeo beta-amilóide (β AP) na Doença de Alzheimer (DA), parece ser um dos principais componentes da patologia da doença. Nos últimos anos têm sido publicados vários estudos investigando resposta inflamatória na DA e as alterações no sistema imune decorrentes dessa inflamação. Na maioria das vezes, a pesquisa envolvendo a inflamação na DA é compartimentalizada, com alguns grupos especializados em citocinas, outros em complemento, quimiocinas, fatores de crescimento, estresse oxidativo, ativação da micróglia ou outras áreas. Na verdade, entretanto, mecanismos inflamatórios são altamente interativos e quase nunca ocorrem isoladamente uns dos outros, o que evidencia a importância de revisões que tratem o tema como um todo. Assim, foi objetivo do presente trabalho revisar o papel de diferentes mecanismos inflamatórios na DA e descrever as evidências encontradas da literatura.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa em que foram feitas buscas na base de dados do PubMed e em revistas indexadas do Portal Periódicos da Capes com os seguintes unitermos: *Alzheimer's disease, inflammation, immunology, immunity, cytokines, chemokines*.

RESULTADOS

Características da DA

A DA é a causa mais comum de demência em todo o mundo, representando de 60% a 80% dos casos¹. O transtorno é caracterizado pela deterioração progressiva das funções cognitivas, especialmente memória. Mudanças comportamentais também são frequentes na DA, impondo elevada sobrecarga aos cuidadores do paciente e ao sistema de saúde¹.

Estima-se que existem atualmente cerca de 18 milhões de pessoas no mundo com doença de Alzheimer (DA). Este valor é projetado para quase duplicar até 2025. Grande parte desse aumento será nos países em desenvolvimento e será devido à estimativa de envelhecimento da população. Atualmente, mais de 50%

das pessoas com DA vivem em países em desenvolvimento e em 2025 esse número será superior a 70%². Nos Estados Unidos 13% dos indivíduos com mais de 65 anos de idade têm DA¹. Já uma revisão incluindo oito estudos conduzidos em seis países da América Latina descreveu em 7,1% a prevalência de demências entre os idosos. Entretanto, nesta população, a prevalência de demências em indivíduos relativamente jovens (65-69 anos) é maior. Esse fenômeno pode ser devido ao acesso limitado desses indivíduos aos serviços básicos de saúde e à baixa escolaridade dessa população³. No Brasil, um estudo realizado na cidade de Catanduva, São Paulo, encontrou uma prevalência de demência de 7,1% em indivíduos acima de 65 anos de idade, sendo DA o diagnóstico mais frequente⁴. Outro estudo conduzido na cidade de São Paulo encontrou resultados similares. Foi observada uma prevalência de demência de 6,8% na população estudada com 60 anos de idade ou mais, sendo a DA a causa mais frequente de demência⁵.

O declínio cognitivo associado à DA é acompanhado por mudanças morfológicas no cérebro, incluindo placas senis, que são depósitos extracelulares do β AP, e emaranhados neurofibrilares intracelulares constituídos principalmente por proteína tau hiperfosforilada. Astrócitos e micróglia ativadas são caracteristicamente encontrados próximos às placas senis^{6,7}.

Vias Fisiopatológicas Comuns na DA

A DA caracteriza-se histopatologicamente pela maciça perda sináptica e pela morte neuronal observada em regiões como córtex cerebral e hipocampo⁸, o que explica os sintomas característicos da demência. A causa da neurodegeneração que ocorre na DA ainda é questão de debate, não havendo um consenso sobre o assunto.

O depósito do β AP é considerado o principal dado patológico da DA. Vários estudos demonstraram que o depósito do β AP provoca inflamação neuronal e neurovascular, contribuindo para a neurodegeneração^{9,10}. No entanto, ainda não está claro como esses depósitos podem causar as lesões celulares características do quadro e, por isso, muitos mecanismos têm sido propostos. Uma das sugestões propõe que esse peptídeo

ativa a micróglia, incitando resposta inflamatória e consequente liberação de neurotoxinas e citocinas neurotóxicas¹¹. Especula-se que essa resposta inflamatória associada à formação das placas neuríticas e ao acúmulo do β AP estejam envolvidos com a lesão neuronal e com a progressão da doença¹². O β AP pode ser reconhecido e fagocitado por células gliais e, portanto, não deveria estar agregado no cérebro. Entretanto, esse peptídeo pode se oligomerizar e agregar-se às placas neuríticas, as quais parecem não ser reconhecidas por células gliais. Com o envelhecimento, placas amilóides também se acumulam; porém o estágio da DA não está correlacionado com a quantidade de placas neuríticas¹³.

A hipótese de que a causa da fisiopatologia observada na DA seja o depósito do β AP é embasada em vários estudos genéticos. São descritos três genes de herança autossômica dominante em formas de DA de início precoce – proteína precursora amilóide (APP), presenilina (PSEN)-1 e PSEN-2 - e um gene de susceptibilidade em formas de DA de início tardio – apolipoproteína E (ApoE)¹⁴. Uma característica comum das mutações associadas às formas familiares de início precoce da DA é que todas levam ao aumento da geração de β AP ou à proporção da forma mais longa do β AP, o β AP₁₋₄₂, considerada mais amiloidogênica e patogênica do que a forma mais curta, o β AP₁₋₄₀, devido à sua natureza altamente agregativa¹⁵. Um estudo deduziu que a clivagem da APP pela γ -secretase, o que gera β AP, tem um papel central na regulação da ApoE e no metabolismo do colesterol no sistema nervoso central (SNC) via receptor para lipoproteína LRP1, estabelecendo uma ligação biológica entre APP e ApoE, os dois principais determinantes genéticos da DA¹⁶.

Além do depósito amilóide, a proteína tau associada aos microtúbulos também possui papel importante na patogênese da DA, assim como em vários transtornos relacionados, denominados taupatias. Nesses transtornos, a proteína tau encontra-se depositada em regiões afetadas do cérebro, sob a forma hiperfosforilada e clivada diferentemente. Além disso, exibe conformações anormais e torna-se agregada, resultando em neurofibrilas. O envolvimento da tau em processos

neurodegenerativos que levam à DA e taupatias relacionadas é bem estabelecido; entretanto, o papel da fosforilação em tais transtornos é incerto. Presume-se que a fosforilação da proteína tau é um pré-requisito para a sua agregação, porém uma possibilidade alternativa é que a tau agregue-se antes de se tornar fosforilada, levando a um estado conformacional alterado capaz de proteger o depósito tau da ação de fosfatases¹⁷.

Alterações nas células do sistema imunológico na DA

O reconhecimento de interações recíprocas entre o cérebro e o sistema imune¹⁸ e os achados de linfócitos T CD4+ e CD8+ no parênquima cerebral de paciente com DA¹⁹ levam à hipótese que as alterações imunológicas que ocorrem na DA podem se manifestar em reações imunes periféricas. Embora haja na literatura resultados bastante controversos quanto à ocorrência de alterações nas subpopulações de linfócitos da DA, dois estudos encontraram resultados idênticos. Foram avaliados pacientes com DA e indivíduos controles pareados por sexo e idade. Não houve diferenças entre os grupos quanto à contagem total de linfócitos no sangue periférico. Foi encontrada uma diminuição significativa nos linfócitos CD3+, representando diminuição quanto ao total de linfócitos T. Além disso, os pacientes com DA apresentaram porcentagem diminuída de células CD19+ (linfócitos B). Células CD16+56+ (células NK) não se encontraram alteradas entre os grupos controle e DA. Não foram encontradas correlações com a gravidade da doença avaliada pelo Mini-Exame do Estado Mental ou com a duração da doença^{19,20}. Os resultados de diminuição das populações de linfócitos T e B sustentam a hipótese de que há um declínio geral da atividade imune na DA. Outro tipo celular relevante na fisiologia do sistema imune é a célula T regulatória (Treg). Essa célula participa ativamente da regulação da imunidade celular a fim de manter um equilíbrio entre a capacidade de o organismo defender-se contra infecções e o risco de ocasionar processos autodestrutivos e autoimunidade. Análises revelaram que os linfócitos Treg (CD4+Foxp3+) aumentam com a idade, determinando uma maior ati-

vidade supressora nos pacientes com DA. Os dados relacionados à população de células Treg não foram correlacionados à gravidade da doença, mas foi encontrada uma correlação moderada com os níveis de proteína tau no líquido²¹.

Vias Inflamatórias no Cérebro com DA

Apesar de haver consenso que a inflamação está envolvida na patogênese da DA, o papel da mesma nesse processo é ainda questão de debate. Em 1910, Fischer propôs que a deposição de “uma substância externa peculiar” no córtex humano, a qual, vinte anos atrás, foi identificada como sendo o β AP, poderia induzir reação inflamatória local seguida por mudanças nos neurônios circundantes¹³. Embora essa afirmação ainda se mantenha verdadeira, a inflamação também é considerada uma resposta secundária e espectadora à degeneração e morte neuronal. Por outro lado, alguns estudos sugerem que a inflamação possuiria efeitos neuroprotetores e benéficos na DA²².

A hipótese de que a inflamação está relacionada ao prejuízo cognitivo, apesar de ser relativamente nova, é bastante consistente. Vários estudos observaram que os níveis de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina (IL)-6 e fator de necrose tumoral (TNF)- α , e de proteína c-reativa, um marcador de fase aguda da inflamação, estão associados ao declínio cognitivo, tanto em pacientes com DA em todas as fases, quanto em idosos sem prejuízo cognitivo ou com comprometimento cognitivo leve^{23,24}.

Assim, embora a DA seja considerada uma doença degenerativa, há muitas evidências implicando o processo inflamatório na sua patogênese (Quadro 1). Exames *post mortem* em cérebros de pacientes com DA revelaram presença abundante de mediadores inflamatórios, como citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, por exemplo, IL-1, IL-6, TNF- α , proteína inflamatória de macrófago (MIP)-1 β , produtos da ativação do complemento, e espécies reativas de oxigênio (ROS)^{7,25}. A histopatologia mostra um número aumentado de astrócitos e micróglia. O processo inflamatório também se encontra presente em camundongos transgênicos para

a DA, os quais produzem β AP humano em abundância e desenvolvem placas amilóides²⁶.

Quadro 1

Evidências da participação do processo inflamatório/imunológico na fisiopatologia da doença de Alzheimer (DA)

Epidemiológicas	Associação entre o uso crônico de fármacos anti-inflamatórios não-esteróides (FAINES) e risco reduzido de desenvolver DA.
Clínicas	Indivíduos com níveis de inflamação elevados possuem maior probabilidade de desenvolver prejuízo cognitivo.
Anátomo-patológicas	Astrócitos e micróglia ativadas são caracteristicamente encontrados em abundância perto de neurônios e placas senis. Presença abundante de mediadores inflamatórios em cérebros de indivíduos com DA submetidos a exames <i>post mortem</i> .
Imunológicas-celulares	Há diminuição das populações de linfócitos T e B circulantes na DA. Já células T regulatórias (Treg) aumentam com a idade, acompanhada por uma atividade supressora intensificada nos pacientes com DA. Foi demonstrada a presença de linfócitos e monócitos infiltrados em cérebros de pacientes com DA.
Imunológicas-moleculares	Análises do líquido, soro e de produtos secretados por células periféricas mononucleares revelaram aumento nos níveis de citocinas, quimiocinas e de outros mediadores inflamatórios nos pacientes com DA. Em estudos com animais a vacinação causou o desaparecimento de placas características da DA, além de demonstrar a prevenção ou redução da perda de memória e prejuízo comportamental.
Bioquímicas	A atividade e expressão de vários genes que têm como alvo o NF κ B estão alterados na patologia cerebral observada na DA. Estudos <i>post mortem</i> de tecidos cerebrais de pacientes com DA revelaram aumento na atividade de NF κ B. β AP pode ativar NF κ B em culturas de neurônios.
Genéticas	O processo inflamatório encontra-se relacionado aos dois principais determinantes genéticos da DA: A ApoE, super-regulada em sítios inflamatórios; e a APP, cuja síntese e liberação são ao menos em parte mediadas por estímulos pró-inflamatórios, como IL-1 β .

Com base na hipótese inflamatória da DA, vários estudos investigaram o envolvimento das citocinas, quimiocinas e do sistema do complemento na demência.

Citocinas e quimiocinas

As citocinas são proteínas que medeiam reações inflamatórias e imunes, sendo os principais mediadores da comunicação entre as células do sistema imunológico^{7,18}. Além de mediar respostas inflamatórias e imunes, as citocinas têm sido associadas a várias funções cerebrais. Efeitos neuroquímicos e neuroendócrinos foram relatados após injeção experimental de determinadas citocinas. Evidências sugerem a existência de efeitos comportamentais mediados por citocinas, indicando o papel das mesmas na fisiopatologia de uma série de transtornos neuropsiquiátricos, incluindo depressão maior, transtorno bipolar, transtorno obsessivo compulsivo, esquizofrenia e demência¹⁸. Na DA, é provável que as citocinas inicialmente auxiliem na ativação de linfócitos a estimular células para combater β AP e restaurar a homeostase perturbada pelo acúmulo desse peptídeo; entretanto, após décadas de exposição crônica ao β AP, esses mecanismos podem se exaurir durante o curso da doença^{7,27,28}.

Existem na literatura vários trabalhos investigando a produção de diferentes citocinas na DA. Pesquisas envolvendo pacientes com DA demonstraram um aumento na secreção de interferon (IFN)- γ por células mononucleares periféricas e por células NK, tanto espontaneamente ou após estimulação com IL-2. A liberação de IFN- γ pareceu ser bastante dependente da gravidade da doença. Além disso, o β AP foi capaz de induzir a expressão do receptor de IFN- γ em células endoteliais e do músculo liso²⁹.

Também foi demonstrado aumento do número de receptores TNF- α em linfócitos de pacientes com DA³⁰. Além disso, existem relatos de níveis elevados de TNF- α no líquido³¹ e circulante periféricamente³² em pacientes com DA. Por outro lado, alguns estudos não encontraram diferença entre pacientes com DA e controles quanto aos níveis de TNF- α sanguíneos ou no líquido³³.

Em relação à IL-10, um estudo não encontrou alteração nos níveis dessa citocina no líquido³³, ao comparar idosos com DA e controles não dementes. Entretanto, em estudos com camundongos, IL-10 foi descri-

ta como supressora de proteínas inflamatórias induzidas por β AP, como IL-1 e TNF- α ³⁴. De uma maneira geral, IL-4 e IL-10 parecem possuir ação potente na redução da atividade e neurotoxicidade da micróglia e sua atividade pode estar reduzida em pacientes com DA.

Quanto à IL-6, diversos estudos encontraram aumento significativo dessa citocina circulante em pacientes com DA quando comparados a controles saudáveis^{35,36}. Corroborando esses resultados, um estudo com camundongos demonstrou que injeções intraventriculares de β AP₁₋₄₂ aumentaram os níveis plasmáticos de IL-6 de uma maneira dose-dependente³⁷. Outro estudo demonstrou maiores níveis de IL-6 em pacientes com demência grave comparados àqueles nos estágios leve e moderado da doença³⁸. Entretanto, os dados são inconsistentes quanto aos níveis de IL-6 e seus receptores no líquido. Alguns estudos relatam que os níveis de IL-6 no líquido estão aumentados^{39,40}, outros, diminuídos⁴¹, ou até mesmo inalterados^{33,42}.

Já as quimiocinas constituem uma grande família de mais de 50 citocinas de baixo peso molecular e estruturalmente homólogas. Elas induzem quimiotaxia, extravasam do tecido, estimulam o desenvolvimento e promovem a migração dos leucócitos do sangue para os tecidos durante a inflamação^{7,27}. Não há dúvidas sobre o fato de que as quimiocinas estão efetivamente envolvidas nos mecanismos de migração de leucócitos - o termo quimiocina deriva de "citocina quimiotática". Entretanto, alguns estudos relataram o papel das quimiocinas em funções fundamentais da fisiologia, como regulação da função sináptica ou até mesmo ação como neurotransmissores⁴³, processos que não estão restritos exclusivamente à quimiotaxia. Nos últimos anos, tem sido dada atenção especial às quimiocinas como mediadores inflamatórios no SNC^{7,27,34,43}. Foram identificadas quimiocinas e seus receptores no SNC, sendo que o SNC em indivíduos saudáveis demonstra um padrão de quimiocinas e seus receptores diferentes do SNC de um indivíduo doente, o que indica que há funções específicas para as quimiocinas na neurofisiologia normal e patológica²⁷. Estudos *in vivo* demonstraram que quimiocinas e seus receptores foram encontrados

associados às placas neuríticas^{44,45}. Um estudo avaliou a resposta de linfócitos à exposição ao β AP e descreveu o perfil de liberação de várias citocinas e quimiocinas *in vitro*²⁸. Pesquisas demonstraram que receptores de quimiocinas, como CXCR2, CXCR4 e CCR5 são expressos no hipocampo e em outras regiões límbicas, o que pode ser tomado como um indicador da possível relevância em quadros de demência, embora dados a respeito ainda sejam escassos⁴⁶. Uma super-regulação da proteína CXCR2 (receptor para CXCL-8) ocorre em placas senis adjacentes ao hipocampo no cérebro de pacientes com DA⁴⁴. Uma vez que CXCL-8 é capaz de promover sobrevivência dos neurônios no hipocampo⁴⁷, um possível envolvimento de CXCL-8/CXCR2 em mecanismos compensatórios e reparadores no cérebro com DA deve ser considerado. O mRNA de CXCL-8 é também conhecido por ser regulado por β AP em monócitos humanos⁴⁸.

O NF κ B é um fator de transcrição envolvido na produção de citocinas e de vários mediadores inflamatórios. Muitos sinais podem ativar o NF κ B nos neurônios, incluindo TNF- α e glutamato. A atividade e expressão de vários genes que têm como alvo o NF κ B estão alterados na DA. Estudos *post mortem* de tecidos cerebrais de pacientes com DA revelaram aumento na atividade de NF κ B nas células envolvidas no processo neurodegenerativo. Foi estabelecida uma correlação entre atividade aumentada de NF κ B e transcrição do gene da enzima ciclooxigenase (COX)-2 em regiões cerebrais afetadas pela DA. Estudos têm demonstrado que β AP pode ativar NF κ B em culturas de neurônios. A ativação neuronal de NF κ B pode possuir efeito neuroprotetor, protegendo os neurônios contra a morte induzida pelo β AP. Por outro lado, a ativação de NF κ B nas células gliais pode mediar a produção de citocinas pró-inflamatórias, o que pode ser neurotóxico⁴⁹.

Sistema do Complemento

Além de citocinas e quimiocinas, produtos do complemento são bastante estudados na DA. O sistema do complemento é um dos principais efetores da imunidade humoral e é também um importante meca-

nismo efetor da imunidade adquirida. Complemento é um termo coletivo, usado para designar um grupo de proteínas do plasma e da membrana celular que desempenham papel fundamental nos processos de defesa do sistema imune. Quando intacta, a barreira hematoencefálica restringe a passagem de produtos do complemento do plasma para o cérebro. Entretanto, muitas proteínas do complemento e receptores podem ser sintetizadas localmente no cérebro^{50,51}. Pesquisas relataram que o sistema do complemento do cérebro está ativado na DA^{52,53}, e parece até mesmo estar ativado em um estágio muito precoce da doença⁵⁴. Foi demonstrado que diferentes frações do β AP e emaranhados neurofibrilares contendo proteína tau ativam diretamente a via clássica do complemento *in vitro*^{55,56}. Além disso, foi demonstrado que fragmentos do β AP, quando agregados, podem ativar a cascata do complemento mesmo sem a presença de anticorpos e produzir componentes do complemento⁵⁷. Além de β AP e de emaranhados neurofibrilares, a cascata do complemento pode também ser ativada por pentraxinas, proteína c-reativa e amilóide P (AP), os quais estão ambos super-regulados em regiões afetadas de cérebros com DA⁹.

Existem mecanismos protetores que defendem as células hospedeiras contra a ativação do complemento e contra a auto-lesão quando o complemento é ativado. Estes incluem inibidor C1, proteína de ligação do C4, proteína co-fator da membrana (CD46) e protectina (CD59). Esta última é particularmente importante porque protege diretamente contra a inserção do complexo de ataque a membrana (MAC) em células hospedeiras, e, assim, reduz a lise das mesmas⁵⁸. O que ocorre na DA é que os níveis de expressão de componentes do complemento estão fortemente aumentados⁵⁹, enquanto os níveis de inibidores do complemento, inibidor C1 e CD59, encontram-se inalterados⁶⁰, de forma que o complemento, nesta situação, encontra-se longe do equilíbrio.

A proteína C1q é o receptor padrão de reconhecimento (PRR) na cascata clássica do complemento e, após ativação, desencadeia a fagocitose de patógenos, restos celulares, células apoptóticas e complexos imu-

nes⁶¹. A ativação da proteína C1q por fragmentos do β AP e fibrilas desencadeia a cascata de fragmentação da proteína do complemento e subsequentemente a formação de anafilotoxinas C3a e C5a e formação do MAC²². Em um estudo, observou-se abundância de componentes do MAC em neurônios contendo emaranhados neurofibrilares, assim como em neuritos distróficos dentro de placas neuríticas em cérebros de pacientes com diagnóstico de DA⁵⁶. A anafilotoxina C5a ativa as células microgliais para a produção de citocinas e ROS, que podem iniciar e sustentar o processo pró-inflamatório. Modelos de camundongos transgênicos para DA têm revelado que a deleção do receptor C1q reduz o dano neuronal²². Por outro lado, existem muitos trabalhos relatando a função protetora do sistema do complemento na neuroinflamação⁵³. Foi descrito que a inibição do sistema do complemento pode claramente aumentar a formação de placas amilóides e a neurodegeneração que ocorre em camundongos transgênicos para DA⁶². A deleção do complemento C3 também agravou a neuropatologia em animais com quadro similar a DA⁶³. A anafilotoxina C5a desencadeia a migração de células gliais para o sítio do dano celular⁶⁴. A C5a é protetora contra a neurotoxicidade mediada por glutamato⁶⁵ que ocorre em cérebros de pacientes com diagnóstico de DA. Um estudo revelou que a proteína C1q pode proteger neurônios em culturas contra a neurotoxicidade induzida por oligômeros do β AP⁶⁶. A atividade da proteína C1q na remoção de células apoptóticas e agregados do β AP em células gliais pode ser a principal causa para a neuroproteção. O claro aumento na imunocoloração da proteína C1q que ocorre nos neurônios durante a fase precoce da DA⁵⁵ provavelmente reflete a opsonização de neurônios apoptóticos com proteínas C1q, que rotulam esses neurônios para a fagocitose⁶⁷.

Espécies reativas de oxigênio (ROS)

Ainda sobre a inflamação na DA, alguns estudos tiveram como foco as ROS. Produzidas durante a resposta inflamatória, as ROS atuam sobre o DNA, levando à formação de marcadores biológicos que têm sido localizados nos emaranhados neurofibrilares e pla-

cas senis de cérebros portadores da DA^{68,69}. O prejuízo induzido pelos radicais livres no DNA e as modificações enzimáticas resultantes levam à apoptose presente na DA. Assim, além do fato de o cérebro na DA ser vulnerável ao aumento do estresse oxidativo, há também uma redução na reparação desse prejuízo oxidativo. Como resultado, ocorre acúmulo de DNA alterado, o que pode ser importante fator na progressão da perda neuronal na DA⁸.

Inflamação e determinantes genéticos da DA

O processo inflamatório encontra-se ainda relacionado aos dois principais determinantes genéticos da DA. A ApoE é amplamente conhecida por estar super-regulada em sítios inflamatórios e possui papel importante na amiloidose periférica⁷. Também a APP encontra-se elevada em sítios de dano tecidual e sua síntese e liberação são, ao menos em parte, mediadas por estímulos pró-inflamatórios, como IL-1 β . Dependendo da concentração, APP pode possuir ações tóxicas ou tróficas, sugerindo que ela possa estar envolvida na reconstrução do tecido após injúria⁷.

Muitas células participantes do processo inflamatório, como a micróglia e os astrócitos, podem desempenhar funções tanto neuroprotetoras, quanto neurodegenerativas, o que faz com que as funções desempenhadas por essas células na DA sejam difíceis de serem determinadas.

A micróglia representa a primeira linha de defesa contra patógenos invasores ou outros tipos de dano cerebral. Em situações patológicas como doenças neurodegenerativas, a micróglia se torna ativada, circunda células danificadas ou mortas e remove restos celulares da região⁷⁰. As funções da micróglia são bastante similares àquelas dos macrófagos de outros tecidos, incluindo fagocitose, apresentação de antígenos, produção de citocinas, quimiocinas, eicosanóides, produtos do sistema do complemento, radicais oxidantes e óxido nítrico (NO)⁷¹. A micróglia, associada às placas neuríticas extracelulares, aumenta a expressão de marcadores inflamatórios e de vários receptores para citocinas e agentes inflamatórios⁷². Foi demonstrado que nos cérebros

de pacientes portadores de DA encontra-se micróglia ativada em quantidades elevadas, produzindo uma variedade de compostos neurotóxicos⁸. A identificação de micróglia ativada dentro de placas neuríticas associadas à presença de numerosas proteínas inflamatórias sugere que a inflamação é uma parte integral do processo patogênico da DA. Na verdade, um dos mecanismos neuropatogênicos propostos para a DA é que o dano neuronal é mediado indiretamente por neurotoxinas produzidas pela micróglia ativada.

A presença continuada de placas amilóides pode manter a micróglia persistentemente ativada, levando à inflamação crônica no SNC⁷¹. Há uma extensa literatura documentando o fato que o β AP serve como um potente ativador de micróglia. A estimulação da micróglia com β AP resulta na produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , TNF- α , IL-6, MIP-1, proteína quimioatraente de monócitos (MCP)-1 e CXCL-8, componente do complemento C3, produção de NO, sintase do óxido nítrico induzível (iNOS) e glutamato^{71,73}. Em placas neuríticas, o principal indutor de respostas inflamatórias mediadas por micróglia é o β AP, e citocinas como IFN- γ potencializam essa resposta^{7,71}.

Quanto aos astrócitos, estudos observaram um número elevado dessas células reativas na DA, e, além disso, a expressão aumentada da fosfolipase A2 (PLA2) nas mesmas, levando ao aumento da atividade da via inflamatória do ácido araquidônico/prostaglandina. Os astrócitos foram capazes de liberar muitas moléculas pró-inflamatórias, como interleucinas, prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos, fatores de coagulação, fatores de complemento e proteases, cujo processo foi similar ao que ocorreu às células da micróglia⁸. Além disso, a defesa do complemento mais potente no cérebro humano parece estar localizada nos astrócitos, que podem expressar todos os componentes das vias clássica, alternativa e terminal, como C1-C9, fatores regulatórios B, D, H, I e vários receptores do complemento, por exemplo, C1qR, C3aR e C5aR^{50,51}. Cabe comentar que células microgliciais exibem um conjunto mais limitado de proteínas do complemento, por exemplo, C1q,

C3 e receptores C1qR, CR3 e C5aR, que auxiliam a fagocitose de estruturas-alvo^{51,74}. Astrócitos também são importantes para a fagocitose, remoção e degradação de β AP, para o suporte trófico neuronal e para formar uma barreira protetora entre depósitos de β AP e neurônios. No entanto, em condições de estresse oxidativo, o papel dos astrócitos pode não ser benéfico. Astrócitos reativos acumulam-se em sítios de placas de β AP, provavelmente prolongando a neuroinflamação e contribuindo para a neurotoxicidade mediada por NO, ao expressar as enzimas iNOS e sintase de arginino-succinato⁷⁰. Um estudo sugeriu que astrócitos podem ser também fonte de β AP, visto que em condições de estresse oxidativo eles superexpressam BACE1 (*beta-site APP-cleaving enzyme*), enzima chave que leva à formação de β AP, em resposta ao estresse crônico⁷⁵.

Como descrito anteriormente, a grande maioria dos estudos sugere as principais células participantes da inflamação que ocorre na DA são aquelas residentes no parênquima cerebral – micróglia e astrócitos. Entretanto, sabe-se que células periféricas, como linfócitos e monócitos, frequentemente penetram no cérebro. Como na DA ocorrem alterações na barreira hematoencefálica em decorrência de sinais inflamatórios, essas células periféricas são capazes de infiltrarem-se no cérebro, o que não ocorre ou ocorre pouco no SNC sadio^{76,77}. Estudos demonstraram aumento de células T no parênquima cerebral de pacientes com DA em comparação com controles saudáveis ou pacientes com demências não DA⁷⁶. Apesar de raro, também foram encontradas células B em cérebro de pacientes com DA⁷⁷. Também foi demonstrada a migração de monócitos/macrófagos do sangue periférico para o cérebro de pacientes com DA⁷⁷. As células periféricas podem ser recrutadas para o cérebro e serem neurotóxicas, produzindo citocinas, produtos da COX e NO, glutamato e ROS, ou neuroprotetoras, removendo depósitos amilóides, especialmente quando ativadas. Ainda permanece a ser determinado se a penetração das células periféricas no cérebro está envolvida na patogênese da DA, ou se é simplesmente um fenômeno resultante dessa patologia. A infiltração significativa de macrófagos ativados e lin-

fócitos no cérebro com DA sugere uma resposta imune sistêmica executada por células pertencentes ao sistema imune inato e adaptativo^{76,77}.

Além da micróglia, astrócitos e células infiltrantes, interessantemente, neurônios também têm sido considerados capazes de produzir mediadores inflamatórios que incluem produtos do sistema do complemento, a enzima COX, e as citocinas IL-1, IL-6 e TNF- α . Virtualmente, todas essas moléculas estão significativamente aumentadas no cérebro de pacientes com DA. Assim, é possível que os neurônios possam exacerbar reações inflamatórias e contribuir para a sua própria destruição na DA⁷. Neurônios também expressam várias proteínas regulatórias, como os fatores H e S, assim como os receptores C1q, C3a e C5a^{51,74}. Os níveis de expressão dessas moléculas estão tipicamente aumentados em condições patológicas⁷⁸.

Estudos Envolvendo Fármacos Anti-Inflamatórios (FAINES) e a DA

Uma vez que vários estudos demonstraram que o processo inflamatório possui papel importante na patogênese da DA, pesquisas têm sido realizadas com o intuito de verificar a eficácia de fármacos anti-inflamatórios não-esteróides (FAINES) no tratamento e prevenção da DA.

Já foi demonstrado que alguns FAINES como ibuprofeno, indometacina e sulfeto de sulindaco, inibidores não seletivos da enzima COX, diminuem o β AP₁₋₄₂ produzido a partir de uma variedade de células em cultura⁷⁹. Um estudo demonstrou que vários FAINES inibiram a formação de fibrilas de β AP a partir de β AP₁₋₄₀ e β AP₁₋₄₂ solúveis e desestabilizaram as fibrilas de β AP pré-formadas, sendo que ibuprofeno demonstrou-se o composto com maior atividade⁸⁰.

Existem fortes evidências de que o uso de FAINES atrasa o início e retarda a progressão da DA, sugerindo que a terapia anti-inflamatória possa ter efeito protetor contra a DA⁸¹. Tendo como base a hipótese de que respostas inflamatórias são prejudiciais, estudos epidemiológicos têm demonstrado que indivíduos que utilizam FAINES tiveram redução do risco de 50% para

DA⁸². Vários outros estudos desse tipo demonstraram reduções estatisticamente significativas no risco de desenvolver DA após um longo tempo de uso de FAINES⁸¹⁻⁸⁴.

Indivíduos avaliados *post mortem* que fizeram uso crônico de FAINES também demonstraram redução do risco para DA, associado a números reduzidos de micróglia ativada. Ainda nesta hipótese, quando um modelo de camundongo transgênico para DA – em que os animais produzem β AP em abundância e desenvolvem placas amilóides – foi tratado com o FAINE ibuprofeno, houve diminuição do depósito de β AP, associado a redução acentuada da micróglia⁸⁵.

A fim de validar o uso clínico de FAINES foram realizados ensaios clínicos avaliando a eficácia deste grupo de medicamentos no tratamento da DA. Um estudo duplo-cego demonstrou que a administração oral de indometacina, inibidor não seletivo da COX, por um período de 26 semanas, demonstrou melhora cognitiva nos pacientes com DA em fase leve a moderada da doença tratados com o fármaco e piora no grupo que recebeu placebo⁸⁶. Entretanto, outros ensaios clínicos controlados com FAINES não têm demonstrado qualquer melhora significativa na progressão do prejuízo cognitivo. Um estudo duplo-cego de 25 semanas que avaliou o uso de diclofenaco associado a misoprostol não demonstrou diferença significativa em avaliações cognitivas nos pacientes tratados quando comparados ao grupo que recebeu placebo⁸⁷. Naproxeno, outro inibidor não seletivo da COX, também foi avaliado em um estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego conduzido por um período de 52 semanas, sem resultados bem-sucedidos no tratamento ou prevenção da DA e no declínio cognitivo⁸⁸. Alguns estudos avaliaram inibidores seletivos da COX-2, como celecoxibe, rofecoxibe e nimesulida e não demonstraram melhora significativa entre pacientes tratados com os fármacos e os grupos que receberam placebo⁸⁸⁻⁹⁰. Esses achados sugerem que inibidores da COX-2 constituem escolha inapropriada para a abordagem terapêutica no tratamento da DA, e, aparentemente, COX-2 não possui papel significativo na patogênese da DA, pelo menos na

fase clínica da doença. Além disso, essa classe de fármacos possui sérios efeitos colaterais, aumentando o risco de eventos cardiovasculares.

Os resultados controversos com respeito aos dados dos trabalhos realizados *in vitro*, estudos epidemiológicos e ensaios clínicos podem ser explicados por diversas razões, como por exemplo, o estágio da doença em que a terapia com o FAINÉ foi iniciada, os diferentes tipos de fármacos e dosagens utilizadas e os níveis que os fármacos atingem o SNC²⁵. É provável que em pacientes em estágios mais avançados da DA e alto grau de neurodegeneração, o processo inflamatório não seja agente principal nos sintomas clínicos e, portanto, esses pacientes sejam refratários ao tratamento com FAINÉs. Já os resultados decorrentes dos estudos epidemiológicos sugerem que FAINÉs podem ser úteis apenas em estágios precoces da DA²⁵. Fato importante a ser considerado é que a eficácia dos FAINÉs demandaria tratamento crônico, o que muito provavelmente acarretaria em efeitos colaterais potencialmente sérios, como predisposição a hemorragias, comprometimento renal e gastrointestinal.

Vacinas

Há pouco mais de dez anos foi relatado um experimento de vacinação com β AP em modelo genético de DA em camundongos. Nesse modelo, os animais produzem β AP em abundância e desenvolvem placas amilóides. Animais vacinados antes do início da deposição de placas de β AP desenvolveram menos placas do que camundongos não vacinados. Em camundongos mais idosos, a vacinação promoveu o desaparecimento das placas características da DA⁹¹. Esses efeitos foram atribuídos ao desenvolvimento de anticorpos contra o β AP. A partir desses resultados foi realizado um estudo em que até mesmo a imunização passiva pela administração periférica de anticorpos contra β AP foi capaz de diminuir a deposição de β AP no mesmo modelo de DA⁹². Não apenas a correlação histopatológica com a DA, evidenciada pela diminuição das placas amilóides, mas também a fisiopatológica, comprovada pelos sintomas clínicos da DA, foi afetada pela imunização:

três estudos já demonstraram prevenção ou redução da perda de memória e prejuízo comportamental em diferentes modelos de DA em camundongos⁹³⁻⁹⁵.

A partir desses resultados, iniciaram-se os ensaios clínicos em humanos. No ano 2000 foi conduzido um estudo de fase I com 80 indivíduos com idade igual ou superior a 70 anos, com DA de intensidade leve a moderada, os quais receberam uma preparação contendo β AP₁₋₄₂ ou placebo^{96,97}. No geral, o tratamento foi seguro e bem tolerado, possibilitando a progressão para a fase II. Quando a fase II do estudo já estava em andamento, um paciente que havia sido vacinado ativamente na fase I desenvolveu meningoencefalite, não se recuperou e morreu de causas não relacionadas ao SNC⁹⁸. Outro estudo na fase II relatou encefalopatia similar em 6% dos pacientes imunizados ativamente⁹⁹. O estudo foi então interrompido após no máximo três das seis vacinas planejadas terem sido administradas. Cabe comentar que a titulação dos anticorpos para β AP não estavam correlacionados aos sinais e sintomas da meningoencefalite⁹⁶.

Em resumo, a imunoterapia é uma estratégia promissora no tratamento e prevenção de doenças neurodegenerativas, como a DA, uma vez que demonstraram eficácia em modelos animais da doença. No entanto, pela interrupção precoce dos estudos, não foi possível estabelecer eventual eficácia da estratégia. As pesquisas relacionadas ainda são muito recentes e ainda há muitas questões a serem resolvidas antes que o uso clínico dessas vacinas seja realidade.

CONCLUSÃO

Vários estudos apoiam a hipótese de que a DA possui um componente inflamatório. Apesar disso, este é um processo complexo, e os seus mecanismos ainda não foram totalmente elucidados, não havendo um consenso sobre os mesmos na DA. A compreensão da fisiopatologia e dos mecanismos inflamatórios envolvidos na DA é de suma importância para o desenvolvimento de biomarcadores periféricos que possam auxiliar no diagnóstico e no acompanhamento da demência, assim como no tratamento da mesma.

REFERÊNCIAS

1. Alzheimer's Association. 2009 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2009;5:234-70.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2009.03.001>
2. Vas CJ, Rajkumar S, Tanyakitpisal P, Chandra V. Alzheimer's disease: The Brain Killer (Endereço na Internet). South-East Asia: World Health Organization – WHO, Regional Office for South-East Asia; 2001. (atualizado em: 08/2006; acessado em: 12/2008). Disponível em: http://www.searo.who.int/en/Section1174/Section1199/Section1567/Section1823_8066.htm.
3. Nitrini R, Bottino CM, Albala C, Custodio Capuñay NS, Ketzoian C, Llibre Rodriguez JJ, et al. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *Int Psychogeriatr* 2009;21:622-30.
<http://dx.doi.org/10.1017/S1041610209009430>
4. Herrera E Jr, Caramelli P, Silveira AS, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002;16:103-8.
<http://dx.doi.org/10.1097/00002093-200204000-00007>
5. Bottino CM, Azevedo D Jr, Tatsch M, Hototian SR, Moscoso MA, Folquitto J, et al. Estimate of dementia prevalence in a community sample from São Paulo, Brazil. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;26:291-9.
<http://dx.doi.org/10.1159/000161053>
6. Sjögren M, Andreassen N, Blennow K. Advances in the detection of Alzheimer's disease – use of cerebrospinal fluid biomarkers. *Clin Chim Acta* 2003;332:1-10.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0009-8981\(03\)00121-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0009-8981(03)00121-9)
7. Neuroinflammation Working Group. Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole GM, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000;21:383-421.
8. Sereniki A, Vital MABF. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Rev Psiquiatr RS (online)* 2008;30(1 Supl): <http://www.scielo.br/pdf/rprs/v30n1s0/v30n1a02s0.pdf>
9. McGeer EG, Yasojima K, Schwab C, McGeer PL. The pentraxins: possible role in Alzheimer's disease and other innate inflammatory diseases. *Neurobiol Aging* 2001;22:843-8.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580\(01\)00288-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580(01)00288-3)
10. Craft JM, Watterson DM, Van Eldik LJ. Human amyloid beta-induced neuroinflammation is an early event in neurodegeneration. *Glia* 2006;53:484-90.
<http://dx.doi.org/10.1002/glia.20306>
11. Tan J, Town T, Paris D, Mori T, Suo Z, Crawford F, et al. Microglial activation resulting from CD40-CD40L interaction after b-amyloid. *Science* 1999;286:2352-5.
<http://dx.doi.org/10.1126/science.286.5448.2352>
12. Moore AH, O'Banion MK. Neuroinflammation and anti-inflammatory therapy for Alzheimer's disease. *Adv Drug Deliv Rev* 2002;54:1627-56.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0169-409X\(02\)00162-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0169-409X(02)00162-X)
13. Eikelenboom P, Veerhuis R, Scheper W, Rozemuller AJ, van Gool WA, Hoozemans JJ. The significance of neuroinflammation in understanding Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2006;113:1685-95.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00702-006-0575-6>
14. Manzano S, González JL, Marcos A, Matías-Guio J. Genética y enfermedad de Alzheimer *Neurol* 2009;24:83-9.
15. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002;297:353-6.
<http://dx.doi.org/10.1126/science.1072994>
16. Liu Q, Zerbinatti CV, Zhang J, Hoe HS, Wang B, Cole SL, et al. Amyloid Precursor Protein Regulates Brain Apolipoprotein E and Cholesterol Metabolism through Lipoprotein Receptor LRP1. *Neuron* 2007;56:66-78.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2007.08.008>
17. Hanger DP, Anderton BH, Noble W. Tau phosphorylation: the therapeutic challenge for neurodegenerative disease. *Trends Mol Med* 2009;15:112-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2009.01.003>
18. Teixeira AL, Bauer ME, Nicolato R, Reis HJ, Palotás A. Cytokines and the brain: Beyond immune response. In: Fedorovich SV, editor. *Signal Transduction in Nervous Cells*. Trivandrum: Research Signpost, 2008, p.95-115.
19. Richartz-Salzbürger E, Batra A, Stransky E, Laske C, Köhler N, Bartels M, et al. Altered lymphocyte distribution in Alzheimer's disease. *J Psychiatr Res* 2007;41:174-8.
20. Xue SR, Xu DH, Yang XX, Dong WL. Alterations in lymphocyte subset patterns and co-stimulatory molecules in patients with Alzheimer disease. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122:1469-72.
21. Rosenkranz D, Weyer S, Tolosa E, Gaenslen A, Berg D, Leyhe T, et al. Higher frequency of regulatory T cells in the elderly and increased suppressive activity in neurodegeneration. *J Neuroimmunol* 2007;188:117-27.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2007.05.011>
22. Salminen A, Ojala J, Kauppinen A, Kaarniranta K, Suuronen T. Inflammation in Alzheimer's disease: amyloid-beta oligomers trigger innate immunity defence via pattern recognition receptors. *Prog Neurobiol* 2009;87:181-94.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.01.001>
23. Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, Simonsick EM, Harris T, Shorr RI, et al. The Metabolic Syndrome, Inflammation, and Risk of Cognitive Decline. *JAMA*. 2004;292:2237-42.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.292.18.2237>
24. Holmes C, Cunningham C, Zotova E, Woolford J, Dean C, Kerr S, et al. Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. *Neurology* 2009;73:768-74.
<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b6bb95>
25. Rojo LE, Fernández JA, Maccioni AA, Jimenez JM, Maccioni RB. Neuroinflammation: implications for the pathogenesis and molecular diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Med Res* 2008;39:1-16.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2007.10.001>
26. Wyss-Coray T. Inflammation in Alzheimer's disease: driving force, bystander or beneficial response? *Nat Med* 2006;12:1005-15.
27. Streit WJ, Conde JR, Harrison JK. Chemokines and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2001;22:909-13.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580\(01\)00290-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580(01)00290-1)
28. Teixeira AL, Reis HJ, Coelho FM, Carneiro DS, Teixeira MM, Vieira LB, et al. All-or-nothing type biphasic cytokine production of human lymphocytes after exposure to Alzheimer's beta-amyloid peptide. *Biol Psychiatry* 2008;64:891-5.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.07.019>
29. Schwarz MJ, Chiang S, Müller N, Ackenheil M. T-helper-1 and T-helper-2 responses in psychiatric disorders. *Brain Behav Immun* 2001;15:340-70.
<http://dx.doi.org/10.1006/brbi.2001.0647>
30. Bongioanni P, Romano MR, Sposito R, Castagna M, Boccardi B, Borgna M. T-cell tumour necrosis factor-alpha receptor binding in demented patients. *J Neurol* 1997;244:418-25.
<http://dx.doi.org/10.1007/s004150050115>
31. Tarkowski E, Blennow K, Wallin A, Tarkowski A. Intracerebral produc-

- tion of tumor necrosis factor-alpha, a local neuroprotective agent, in Alzheimer disease and vascular dementia. *J Clin Immunol* 1999;19:223-30.
<http://dx.doi.org/10.1023/A:1020568013953>
32. Bruunsgaard H, Andersen-Ranberg K, Jeune B, Pedersen AN, Skinhøj P, Pedersen BK. A high plasma concentration of TNF-alpha is associated with dementia in centenarians. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999;54:M357-64.
<http://dx.doi.org/10.1093/gerona/54.7.M357>
33. Engelborghs S, De Brabander M, De Créé J, D'Hooge R, Geerts H, Verhaegen H, et al. Unchanged levels of interleukins, neopterin, interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha in cerebrospinal fluid of patients with dementia of the Alzheimer type. *Neurochem Int* 1999;34:523-30.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0197-0186\(99\)00031-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0197-0186(99)00031-5)
34. Szczeplaniak AM, Funes S, Petko W, Ringheim GE. IL-4, IL-10 and IL-13 modulate A beta(1-42)-induced cytokine and chemokine production in primary murine microglia and a human monocyte cell line. *J Neuroimmunol* 2001;113:49-62.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0165-5728\(00\)00404-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-5728(00)00404-5)
35. Bongioanni P, Boccardi B, Borgna M, Rossi B. T-lymphocyte interleukin 6 receptor binding in patients with dementia of Alzheimer type. *Arch Neurol* 1998;55:1305-8.
<http://dx.doi.org/10.1001/archneur.55.10.1305>
36. Singh VK, Guthikonda P. Circulating cytokines in Alzheimer's disease. *J Psychiatr Res* 1997;31:657-60.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3956\(97\)00023-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3956(97)00023-X)
37. Song DK, Im YB, Jung JS, Cho J, Suh HW, Kim YH. Central beta-amyloid peptide-induced peripheral interleukin-6 response in mice. *J Neurochem* 2001;76:1326-35.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.00121.x>
38. Kálmán J, Juhász A, Laird G, Dickens P, Járđánházy T, Rimanóczy A, et al. Serum interleukin-6 levels correlate with the severity of dementia in Down syndrome and in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 1997;96:236-40.
39. Martínez M, Fernández-Vivancos E, Frank A, De la Fuente M, Hernanz A. Increased cerebrospinal fluid fas (Apo-1) levels in Alzheimer's disease. Relationship with IL-6 concentrations. *Brain Res* 2000;869:216-9.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993\(00\)02363-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993(00)02363-5)
40. Blum-Degen D, Müller T, Kuhn W, Gerlach M, Przuntek H, Riederer P. Interleukin-1 beta and interleukin-6 are elevated in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's and de novo Parkinson's disease patients. *Neurosci Lett* 1995;202:17-20.
41. Yamada K, Kono K, Umegaki H, Yamada K, Iguchi A, Fukatsu T, et al. Decreased interleukin-6 level in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer-type dementia. *Neurosci Lett* 1995;186:219-21.
[http://dx.doi.org/10.1016/0304-3940\(95\)11318-Q](http://dx.doi.org/10.1016/0304-3940(95)11318-Q)
42. März P, Heese K, Hock C, Golombowski S, Müller-Spahn F, Rose-John S, et al. Interleukin-6 (IL-6) and soluble forms of IL-6 receptors are not altered in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients. *Neurosci Lett* 1997;239:29-32.
43. Bacon KB, Harrison JK. Chemokines and their receptors in neurobiology: perspectives in physiology and homeostasis. *J Neuroimmunol* 2000;104:92-7.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0165-5728\(99\)00266-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-5728(99)00266-0)
44. Horuk R, Martin AW, Wang Z, Schweitzer L, Gerassimides A, Guo H, et al. Expression of chemokine receptors by subsets of neurons in the central nervous system. *J Immunol* 1997;158:2882-90.
45. Ishizuka K, Kimura T, Igata-yi R, Katsuragi S, Takamatsu J, Miyakawa T. Identification of monocyte chemoattractant protein-1 in senile plaques and reactive microglia of Alzheimer's disease. *Psychiatry Clin Neurosci* 1997;51:135-8.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1819.1997.tb02375.x>
46. Mennicken F, Maki R, de Souza EB, Quirion R. Chemokines and chemokine receptors in the CNS: a possible role in neuroinflammation and patterning. *Trends Pharmacol Sci* 1999;20:73-8.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0165-6147\(99\)01308-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-6147(99)01308-5)
47. Araujo DM, Cotman CW. Trophic effects of interleukin-4, -7 and -8 on hippocampal neuronal cultures: potential involvement of glial-derived factors. *Brain Res* 1993;600:49-55.
[http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993\(93\)90400-H](http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993(93)90400-H)
48. Meda L, Bonaiuto C, Szendrei GI, Ceska M, Rossi F, Cassatella MA. beta-Amyloid(25-35) induces the production of interleukin-8 from human monocytes. *J Neuroimmunol* 1995;59:29-33.
[http://dx.doi.org/10.1016/0165-5728\(95\)00021-S](http://dx.doi.org/10.1016/0165-5728(95)00021-S)
49. Mattson MP, Meffert MK. Roles for NFkB in nerve cell survival, plasticity, and disease. *Cell Death Differ* 2006;13:852-60.
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.cdd.4401837>
50. Barnum SR. Complement biosynthesis in the central nervous system. *Crit Rev Oral Biol Med* 1995;6:132-46.
<http://dx.doi.org/10.1177/10454411950060020301>
51. Morgan BP, Gasque P. Expression of complement in the brain: role in health and disease. *Immunol Today* 1996;17:461-6.
[http://dx.doi.org/10.1016/0167-5699\(96\)20028-F](http://dx.doi.org/10.1016/0167-5699(96)20028-F)
52. Emmerling MR, Watson MD, Raby CA, Spiegel K. The role of complement in Alzheimer's disease pathology. *Biochim Biophys Acta* 2000;1502:158-71.
53. Tenner AJ. Complement in Alzheimer's disease: opportunities for modulating protective and pathological events. *Neurobiol Aging* 2001;22:849-61.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580\(01\)00301-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580(01)00301-3)
54. Zanjani H, Finch CE, Kemper C, Atkinson J, McKeel D, Morris JC, et al. Complement activation in very early Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2005;19:55-66.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.wad.0000165506.60370.94>
55. Afagh A, Cummings BJ, Cribbs DH, Cotman CW, Tenner AJ. Localization and cell association of C1q in Alzheimer's disease brain. *Exp Neurol* 1996;138:22-32.
<http://dx.doi.org/10.1006/exnr.1996.0043>
56. Webster S, Lue LF, Brachova L, Tenner AJ, McGeer PL, Terai K, et al. Molecular and cellular characterization of the membrane attack complex, C5b-9, in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1997;18:415-21.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580\(97\)00042-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580(97)00042-0)
57. Rogers J, Cooper NR, Webster S, Schultz J, McGeer PL, Styren SD, et al. Complement activation by beta-amyloid in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:10016-20.
<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.89.21.10016>
58. McGeer PL, McGeer EG. The possible role of complement activation in Alzheimer disease. *Trends Mol Med* 2002;8:519-23.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1471-4914\(02\)02422-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1471-4914(02)02422-X)
59. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Up-regulated production and activation of the complement system in Alzheimer's disease brain. *Am J Pathol* 1999;154:927-36.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65340-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65340-0)
60. Yasojima K, McGeer EG, McGeer PL. Complement regulators C1 inhibitor and CD59 do not significantly inhibit complement activation in Alzheimer disease. *Brain Res* 1999;833:297-301.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993\(99\)01514-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993(99)01514-0)
61. Ghai R, Waters P, Roumenina LT, Gadjeva M, Kojouharova MS, Reid

- KB, et al. C1q and its growing family. *Immunobiology* 2007;212:253-66. <http://dx.doi.org/10.1016/j.imbio.2006.11.001>
62. Wyss-Coray T, Yan F, Lin AH, Lambris JD, Alexander JJ, Quigg RJ, et al. Prominent neurodegeneration and increased plaque formation in complement-inhibited Alzheimer's mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:10837-42. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.162350199>
63. Maier M, Peng Y, Jiang L, Seabrook TJ, Carroll MC, Lemere CA. Complement C3 deficiency leads to accelerated amyloid beta plaque deposition and neurodegeneration and modulation of microglia/macrophage phenotype in amyloid precursor protein transgenic mice. *J Neurosci* 2008;28:6333-41. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0829-08.2008>
64. Rabiet MJ, Huet E, Boulay F. The N-formyl peptide receptors and the anaphylatoxin C5a receptors: an overview. *Biochimie* 2007;89:1089-106. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biochi.2007.02.015>
65. Osaka H, Mukherjee P, Aisen PS, Pasinetti GM. Complement-derived anaphylatoxin C5a protects against glutamate-mediated neurotoxicity. *J Cell Biochem* 1999;73:303-11. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4644\(19990601\)73:3<303::AID-JCB2>3.0.CO;2-2](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-4644(19990601)73:3<303::AID-JCB2>3.0.CO;2-2)
[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4644\(19990601\)73:3<303::AID-JCB2>3.3.CO;2-U](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-4644(19990601)73:3<303::AID-JCB2>3.3.CO;2-U)
66. Pisalyaput K, Tenner AJ. Complement component C1q inhibits b-amyloid and serum amyloid P-induced neurotoxicity via caspase- and calpain-independent mechanisms. *J Neurochem* 2008;104:696-707.
67. Lu JH, Teh BK, Wang L, Wang YN, Tan YS, Lai MC, et al. The classical and regulatory functions of C1q in immunity and autoimmunity. *Cell Mol Immunol* 2008;5:9-21. <http://dx.doi.org/10.1038/cmi.2008.2>
68. Dizdaroglu M. Oxidative damage to DNA in mammalian chromatin. *Mutat Res* 1992;275:331-42.
69. Smith MA, Sayre LM, Vitek MP, Monnier VM, Perry G. Early AGEing and Alzheimer's. *Nature* 1995;374:316. <http://dx.doi.org/10.1038/374316b0>
70. Heneka MT, O'Banion MK. Inflammatory processes in Alzheimer's disease. *J Neuroimmunol* 2007;184:69-91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2006.11.017>
71. Benveniste EN, Nguyen VT, O'Keefe GM. Immunological aspects of microglia: relevance to Alzheimer's disease. *Neurochem Int* 2001;39:381-91. [http://dx.doi.org/10.1016/S0197-0186\(01\)00045-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0197-0186(01)00045-6)
72. Neumann H, Wekerle H. Neuronal control of the immune response in the central nervous system: Linking brain immunity to neurodegeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;57:1-9. <http://dx.doi.org/10.1097/00005072-199801000-00001>
73. Barger SW, Harmon AD. Microglial activation by Alzheimer amyloid precursor protein and modulation by apolipoprotein E. *Nature* 1997;388:878-81. <http://dx.doi.org/10.1038/42257>
74. O'Barr SA, Caguioa J, Gruol D, Perkins G, Ember JA, Hugli T, et al. Neuronal expression of a functional receptor for the C5a complement activation fragment. *J Immunol* 2001;166:4154-62.
75. Rossner S, Lange-Dohna C, Zeitschel U, Perez-Polo JR. Alzheimer's disease beta-secretase BACE1 is not a neuron-specific enzyme. *J Neurochem* 2005;92:226-34. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2004.02857.x>
76. Town T, Tan J, Flavell RA, Mullan M. T-cells in Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med*. 2005;7:255-64. <http://dx.doi.org/10.1385/NMM:7:3:255>
77. Fiala M, Liu QN, Sayre J, Pop V, Brahmandam V, Graves MC, et al. Cyclooxygenase-2-positive macrophages infiltrate the Alzheimer's disease brain and damage the blood-brain barrier. *Eur J Clin Invest*. 2002;32:360-71. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2362.2002.00994.x>
78. Davoust N, Jones J, Stahel PF, Ames RS, Barnum SR. Receptor for the C3a anaphylatoxin is expressed by neurons and glial cells. *Glia*. 1999;26:201-11. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1136\(199905\)26:3<201::AID-GLIA2>3.0.CO;2-M](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1098-1136(199905)26:3<201::AID-GLIA2>3.0.CO;2-M)
79. Weggen S, Eriksen JL, Das P, Sagi SA, Wang R, Pietrzik CU, et al. A subset of NSAIDs lower amyloidogenic Abeta42 independently of cyclooxygenase activity. *Nature* 2001;414:212-6. <http://dx.doi.org/10.1038/35102591>
80. Hirohata M, Ono K, Naiki H, Yamada M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs have anti-amyloidogenic effects for Alzheimer's beta-amyloid fibrils in vitro. *Neuropharmacology* 2005;49:1088-99. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2005.07.004>
81. McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. *Neurology* 1996;47:425-32.
82. Etminan M, Gill S, Samii A. Effect of non-steroidal antiinflammatory drugs on risk of Alzheimer's disease: systematic review and metaanalysis of observational studies. *BMJ*. 2003;327:128-31. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.327.7407.128>
83. Klegeris A, McGeer PL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and other anti-inflammatory agents in the treatment of neurodegenerative disease. *Curr Alzheimer Res* 2005;2:355-65. <http://dx.doi.org/10.2174/1567205054367883>
84. Stewart WF, Kawas C, Corrada M, Metter EJ. Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology* 1997;48:626-32.
85. Lim GP, Yang F, Chu T, Chen P, Beech W, Teter B, et al. Ibuprofen suppresses plaque pathology and inflammation in a mouse model for Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2000; 20:5709-14.
86. Rogers J, Kirby LC, Hempelman SR, Berry DL, McGeer PL, Kaszniak AW, et al. Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43:1609-11.
87. Scharf S, Mander A, Ugoni A, Vajda F, Christophidis N. A double-blind, placebo-controlled trial of diclofenac/misoprostol in Alzheimer's disease. *Neurology*. 1999;53:197-201.
88. Aisen PS, Schafer KA, Grundman M, Pfeiffer E, Sano M, Davis KL, et al. Effects of rofecoxib or naproxen vs. placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2819-26. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.289.21.2819>
89. Sainati SM, Ingram DM, Talwalker S, Geis GS. Results of a double blind, placebo-controlled study of celecoxib for the progression of Alzheimer's disease. In: *Proceedings of the Sixth International Stockholm-Springfield Symposium of Advances in Alzheimer Therapy*, 2000, p.180.
90. Thal LJ, Ferris SH, Kirby L, Block GA, Lines CR, Yuen E, et al. A randomized, double-blind, study of rofecoxib in patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:1204-15. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.npp.1300690>
91. Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajeda H, Guido T, et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999;400:173-7. <http://dx.doi.org/10.1038/22124>
92. Bard F, Cannon C, Barbour R, Burke RL, Games D, Grajeda H, et al. Peripherally administered antibodies against amyloid beta-peptide enter the

central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease. *Nat Med* 2000;6:916-9.

<http://dx.doi.org/10.1038/78682>

93.Morgan D, Diamond DM, Gottschall PE, Ugen KE, Dickey C, Hardy J, et al. A beta peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000;408:982-5.

<http://dx.doi.org/10.1038/35050116>

94.Janus C, Pearson J, McLaurin J, Mathews PM, Jiang Y, Schmidt SD, et al. A beta peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000;408:979-82.

<http://dx.doi.org/10.1038/35050110>

95.Chen G, Chen KS, Knox J, Inglis J, Bernard A, Martin SJ, et al. A learning deficit related to age and betaamyloid plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nature*. 2000;408:975-9.

<http://dx.doi.org/10.1038/35046031>

<http://dx.doi.org/10.1038/35050103>

96.Brody DL, Holtzman DM. Active and Passive Immunotherapy for Neurodegenerative Disorders. *Annu Rev Neurosci* 2008;31:175-93.

<http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.060407.125529>

97.Bayer AJ, Bullock R, Jones RW, Wilkinson D, Paterson KR, Jenkins L, et al. Evaluation of the safety and immunogenicity of synthetic Abeta42 (AN1792) in patients with AD. *Neurology* 2005;64:94-101.

98.Nicoll JA, Wilkinson D, Holmes C, Steart P, Markham H, Weller RO. Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report. *Nat Med* 2003;9:448-52.

<http://dx.doi.org/10.1038/nm840>

99.Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF, Laurent B, Puel M, Kirby LC, et al. Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. *Neurology* 2003;61:46-54.